

Aus dem Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Vergleichende Untersuchungen zur Blutdrucksenkung
durch N-Phenyl-Piperazin-Derivate

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Anleitner

aus

Regen

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Vergleichende Untersuchungen zur Blutdrucksenkung
durch N-Phenyl-Piperazin-Derivate

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Anleitner

aus

Regen

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Felix

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Forth

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02. 87

1. Einleitung

Obwohl eine exakte wissenschaftliche Untersuchung für den Bereich der Bundesrepublik Deutschland bislang nicht vorliegt, besteht kein Zweifel daran, daß der Bekämpfung der Herz- und Kreislauferkrankungen im allgemeinen und der arteriellen Hypertonie im besonderen eine zentrale Bedeutung in der medizinischen Betreuung der erwachsenen Bevölkerung zukommt. Allein etwa 20 % dieses Personenkreises, d. h. etwa sechs Millionen Menschen, leiden an hohem Blutdruck. Deshalb bestand seit jeher großes medizinisches und volkswirtschaftliches Interesse an der Entwicklung wirksamer Antihypertensiva, zumal damit auch die lange Reihe der Hypertonie-Folgeerkrankungen, wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Apoplexie, periphere Durchblutungsstörungen und Niereninsuffizienz, entscheidend verringert werden könnte (Fiegel, 1984).

Die Suche nach den ätiologischen Faktoren der primären Hypertonie förderte zutage, daß in der Anfangsphase der Hochdruckentwicklung pathophysiologisch zunächst kardiale Faktoren, wie gesteigertes Herzminutenvolumen mit konsekutiver Druckbelastung des linken Ventrikels, im Vordergrund stehen. Dagegen ist die etablierte Hypertonie vornehmlich durch einen erhöhten peripheren Widerstand gekennzeichnet, wozu neben strukturellen Gefäßwandveränderungen adrenerge und angiotensinerge vasokonstriktorische Einflüsse wesentlich beitragen (Bolli, Bühler, 1984).

Da im Verlauf der Hypertonieentwicklung die anfänglich erhöhte Inotropie des linken Ventrikels abnimmt, spielt die progrediente Steigerung des peripheren Widerstandes bei der Manifestation und Erhaltung des erhöhten Blutdruckes eine entscheidende Rolle.

Der stark erhöhte periphere Widerstand ist das hämodynamische Hauptmerkmal der hypertensiven Herzkrankheit (Bolli, Bühler, 1984).

Konsequenterweise muß das primäre Therapieziel deshalb die Senkung des peripheren Widerstandes sein. Die dadurch erreichte Entlastung des linken Ventrikels durch Verminderung der Nachlast („afterload“) verbessert direkt dessen Funktion. Die antihypertensive Therapie sollte demnach hauptsächlich in die Mechanismen der adrenergen und der angiotensinergen Vasokonstriktion eingreifen, weshalb Vasodilatoren wachsende Bedeutung im Rahmen der Therapiekonzepte erhalten (Stumpe, 1986).

Neben Calciumantagonisten, Hemmern des Angiotensin-converting-Enzyms und direkten Vasodilatoren (Relaxantien der glatten Muskulatur) spielt seit langem die postsynaptische periphere α -Rezeptoren-Blockade eine wichtige Rolle innerhalb dieser Stoffklasse. Schon kurz, nachdem Alquist 1948 die Subklassifikation der adrenergen Rezeptoren in α - und β -Typus eingeführt hatte, wurden erste Bemühungen um den Einsatz der damals verfügbaren α -Antagonisten, wie Ergot-Alkaloiden, Benzodioxanen oder β -Haloalkylaminen, unternommen (Archibald, 1980). Doch ihre mangelnde Spezifität, schlechte perorale Absorption und Nebenwirkungen, wie Verdauungsstörungen, orthostatische Hypotonie und Reflex-tachykardie, verhinderten einen breiteren therapeutischen Einsatz. Hinzu kam, daß einige der Adrenoceptor-Antagonisten eine irreversible Blockade verursachten.

Heute stehen, dank dem in den Jahren 1970 bis 1977 (durch grundlegende Arbeiten von Langer, 1974, sowie Berthelsen und Pettinger, 1971, 1977) verfeinerten Konzept der verschiedenen α -Receptor-Subtypen und ihrer Lokalisation, mit Substanzen wie Indoramin, Prazosin, Terazosin und nicht zuletzt Urapadil hochselektive α_1 -Adrenoceptoren-Blocker zur Verfügung, die mittlerweile eine unübersehbare Rolle in der Hochdrucktherapie spielen und weitgehend frei von Nebenwirkungen sind (Hayduk, 1986).

In den letzten Jahren wurde in Anlehnung an bereits bekannt α -Receptor-Antagonisten eine lange Reihe von Substanzen entwickelt, deren zentrales Strukturelement ein mit variablen aromatischen Resten verbundener Piperazinring darstellt. Dazu zählen auch fünf N-Phenyl-Piperazin-Derivate, die eine Forschergruppe der Firma Merz entwickelt hat und die in der vorliegenden Studie auf ihre Wirkung hin untersucht wurden.

Die Substanzen waren mit den Kurzbezeichnungen V 80 bis V 84 versehen und wiesen folgende Strukturformeln auf (s. Abb. 1 auf der folgenden Seite):

V80	MG: 410,92	
V81	MG: 424,95	
V82	MG: 410,92	
V83	MG: 447,79	
V84	MG: 461,87	

Abb. 1

Strukturformeln der getesteten Piperazin-Derivate (V80 - V84)

Wir versuchten, folgende Fragen zu beantworten:

- 1) Wie beeinflussen V80 bis V84 grundlegende Parameter der Kreislauffunktion, wie arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung?
- 2) Wie wirken sie auf den arteriellen Perfusionsdruck im Bereich einer Extremität als Maß für den präkapillären peripheren Widerstand?
- 3) Ist es möglich, die Effekte der Piperazin-Derivate der Hemmung bzw. Erregung bestimmter Rezeptoren zuzurechnen?

Dazu wurden die Wirkungen an männlichen Ratten in Barbituratnarkose studiert. Um α -adrenolytische, serotonin-antagonistische oder andersgeartete Beeinflussung der Wirkung vasoaktiver Substanzen zu erkennen, untersuchten wir den Einfluß von V82 auf die Effekte von Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin, Serotonin, Vasopressin und Histamin. Als Vergleichssubstanz für den peripheren Bereich wurde der nicht-selektive α -Blocker Phentolamin (Regitin^R) herangezogen.

2. Methodik

Die Versuche wurden an männlichen Ratten mit einem Körpergewicht zwischen 350 und 650 g durchgeführt. Als Narkotikum verwendeten wir das Barbituratpräparat Nembutal, das wir den Tieren zur Einleitung der Narkose intraperitoneal verabreichten. Bei den Vorversuchen betrug die Initialdosis (i.p.) 40 mg / kg Körpergewicht, wofür die Ausgangskonzentration der Nembutallösung (60 mg / ml) auf ein Drittel (20 mg / ml) verdünnt wurde. Diese Dosierung erwies sich allerdings als zu niedrig, die erforderliche Narkose wurde erst nach mehrmaliger Nachinjektion erreicht. Deshalb wandten wir in den weiteren Versuchen die unverdünnte Nembutallösung in einer Dosierung von 65 mg / kg an. Zur Stabilisierung der erlangten Narkosetiefe mußten in Abständen von 60 bis 90 Minuten ca. 4 mg / kg i.v. nachinjiziert werden. Für die Messung der Kreislaufgrößen wurden blutige Methoden angewandt, das heißt, das Blut wurde hierzu aus dem Körper geleitet.

2.1. Präparation

Am Hals des Versuchstieres wurde ein medianer Hautschnitt von etwa 3-4 cm gelegt. Die Halsmuskulatur wurde danach unter Vermeidung von Gefäßverletzungen vorsichtig stumpf geteilt. Etwaige dennoch auftretende Blutungen wurden zur Vermeidung größerer Blutverluste (Sickerblutungen) durch Ligierung und Abbinden des rupturierten Gefäßes gestillt. Die unterhalb der Halsmuskulatur liegende Trachea wurde anschließend sorgfältig von ihren Bindegewebshüllen befreit und mit einem Faden angeschlungen. Nun präparierten wir lateral der Trachea eine der beiden Aa. carot. auf einer Strecke von 2-3 cm vorsichtig frei und schlangen sie ebenfalls an. Zum Schluß wurde auf der kontralateralen Seite die oberflächlich verlaufende V. jugularis auf 3-4 cm freigelegt, ihre großen Zuflüsse wurden abgebunden und das Gefäß selbst angeschlungen.

Anschließend wurde eine Kanüle in die Trachea (zur Messung von Inspirations-
tiefe und Atemfrequenz), in die V. jugularis und in die A. carotis eingebunden.

In 23 Versuchen wurde nach oben beschriebener Präparation zusätzlich ein medianer Hautschnitt unterhalb der Nabelgegend in einer Länge von 4-5 cm gelegt.

Nach sorgfältiger Blutstillung und stumpfer Eröffnung des Peritoneums legten wir die Teilungsstelle der Aorta abdominalis im retroperitonealen Raum frei und präparierten eine der beiden Aa. iliacae auf etwa 2-3 cm unter Beseitigung der bindegewebigen Hüllen. Zur genaueren Sicht wurde des Darm des Tieres extrakorporal verlagert und ständig mit Ringerlösung befeuchtet. Danach wurde in der freipräparierten Teil der A. iliaca eine Kanüle zur Messung des Perfusionsdrucks eingebunden und befestigt. Anschließend wurden A. carotis communis und A. iliaca durch Verbindung der beiden Kanülen über eine extrakorporale Verlaufsstrecke kurzgeschlossen, damit eine Ischämie der betroffenen Extremität vermieden werden konnte. Die getrennte Haut wurde mittels einer Klemme weitgehend verschlossen, der noch offenstehende Teil ebenso wie die Haut im Bereich des Halses wurde mit körperwarmer NaCl-Lösung (0,9 %) abgedeckt.

2.2. Versuchsanordnung (s. Abbildung 2)

Während der Präparation und des ganzen Versuchsablaufes lagen die Tiere auf einem mit konstant 37°C beheizten Operationstisch. Sobald alle Meßgeräte angeschlossen waren, wurde die extrakorporale Verlaufsstrecke mit einem Tuch abgedeckt, damit der Organismus nicht auskühlte und so eine eventuelle Erhöhung des peripheren Widerstandes vermieden werden konnte. Bei den ersten 23 Versuchen wurden folgende Meßgrößen registriert:

- a) Inspirationstiefe und Atemfrequenz mit Hilfe von Thermistoren.
- b) Systemischer Blutdruck zusammen mit Pulsfrequenz (an der Karotis gemessen).

Wir verwendeten für alle Druckmessungen Druckköpfe mit Kristallmembranometern. In den nachfolgenden 23 Versuchen, bei denen das arterielle Blut nach der Präparation zunächst direkt über eine extrakorporale Verbindung in die A. iliaca geführt worden war, schalteten wir bei Versuchsbeginn eine Rollpumpe (Firma Ismatec) zwischen Karotis und distalem Stumpf der A. iliaca. Über diese Pumpe, die eine den natürlichen Verhältnissen ähnliche, pulsierende Strömung erzeugte, wurde das arterielle Blut aus der Karotis mit konstanter Geschwindigkeit in die A. iliaca gepumpt. Zwischen Pumpe und distalem Stumpf der A. iliaca wurde hier als zusätzliche Meßgröße neben der arteriellen Perfusionsdruck registriert.

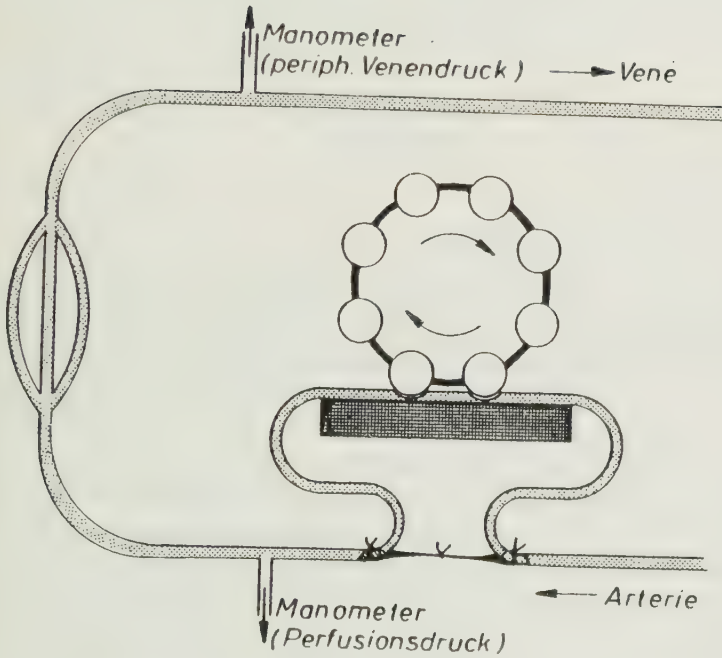


Abb. 2

Skizze der Versuchsanordnung

Für alle extrakorporalen Schlauchstrecken wurden Silikonschläuche mit einem konstanten Lumen von 2 mm verwendet. Die Strecken waren so kurz wie möglich. Dadurch sollte das extrakorporale Volumen gering gehalten, die Abkühlung des zirkulierenden Blutes verringert und ein nur geringer Widerstand erzeugt werden. Die Druckköpfe waren mit den gleichen Schläuchen verbunden. Diese waren mit verdünnter Heparinlösung (NaCl-Lösung 9%) luftfrei gefüllt. Der hydromechanische Widerstand ist bei dem gewählten Lumen so gering, daß keine wesentlichen Meßfehler entstehen.

2.3. Perfusionsdruck und andere Meßgrößen

2.3.1 *Arterieller Perfusionsdruck*

Grundlage dieses Teils der Versuche ist das Prinzip der strömungskonstanten Perfusion. Es besagt, daß das arterielle Blut während des ganzen Versuches mit konstanter Stromstärke von der Pumpe transportiert wird. Der Druck im Gefäßsystem, das der Perfusionspumpe nachgeschaltet ist, hängt bei vorgegebenem konstanten Fluß allein von den „stromabwärts“ lokalisierten Widerständen ab. Wird z.B. das Lumen der Gefäße im Bereich des präkapillären Widerstandes geringer, so steigt der Druck nur im arteriellen Teil, während Kapillar- und Venendruck unbeeinflusst bleiben. Der von uns gemessene Perfusionsdruck repräsentiert also nur Änderungen des nachgeschalteten Widerstandes, gleichbedeutend dem Arteriellentonus, weil die anderen ihn bestimmenden Faktoren, wie Blutviskosität und Perfusionsgeschwindigkeit, nicht verändert werden. Der Einfluß des postkapillären Widerstandes kann vernachlässigt werden, weil er wesentlich kleiner ist als der präkapilläre.

Zu Versuchsbeginn wurde die Höhe des Perfusionsdruckes den Werten des systemischen Blutdruckes angeglichen, indem wir die Strömung entsprechend veränderten. Diese wurde dann über den Versuchsablauf hinweg konstant gehalten. Während des Versuches traten große Abweichungen des Perfusionsdruckes von dem systemischen Blutdruck auf, wenn eine durch bestimmte Pharmaka hervorgerufene Blutdrucksenkung an der strömungskonstant perfundierten Extremität sich nicht auswirken konnte.

Bei der Auswertung wurde der mittlere Perfusionsdruck berechnet.

2.3.2 Mittlerer Blutdruck und Pulsfrequenz

Der systemische Blutdruck wurde seiteständig in der A. carotis gemessen. Der arterielle Mitteldruck wurde bei der Auswertung dabei mittels folgender Gleichung errechnet:

$$\text{Mittlerer arterieller Blutdruck} = \frac{1 \times \text{systol.} + 2 \times \text{diastol. Druck}}{3}$$

Der Druckpuls diente als Signal zur Messung der Herzfrequenz, die ebenfalls fortlaufend registriert wurde.

2.3.3 Atmung

Die Luftströmung in der Trachea wurde mit Thermistoren gemessen und registriert. Die Atemfrequenz war so hoch, daß sie nicht zahlenmäßig erfaßt werden konnte. Immerhin war es möglich, qualitative Aussagen über die Reaktion der Atmung des Versuchstieres auf die Verabreichung der verschiedenen Pharmaka zu machen.

2.4. Versuchsablauf

Nach der Präparation wurden alle Druckköpfe angeschlossen, die Atmung mit Hilfe der Thermistoren registriert und die A. iliaca strömungskonstant perfundiert. Die gemessenen Parameter wurden laufend von einem 4-Kanal-Schreiber (Firma Ismatec) aufgezeichnet.

Der venöse Zugang wurde durch Infusion einer kleinen Menge physiologischer Kochsalzlösung offengehalten.

Kurzwirkende Pharmaka, wie Noradrenalin, Serotonin oder Vasopressin, wurden intravasal appliziert, und zwar in der Regel in Abständen, die sicherstellten, daß die Wirkung der vorher gegebenen Dosis weitgehend abgeklungen und die gemessenen Parameter annähernd zu ihren Ausgangswerten zurückgekehrt waren. Bei den lange wirkenden Piperazin-Derivaten wurde dagegen abgewartet, bis sich nach Erreichen eines Wirkungsmaximums bzw. -minimums die Werte auf einem nahezu konstant bleibenden Niveau stabilisiert hatten. Wir gingen hier von einem kumulativen Effekt der Einzeldosen aus.

Die Pharmaka wurden auf zwei verschiedenen Wegen zugeführt:

- a) Intravenöse Injektion über den gelegten Zugang. Dabei wurde grundsätzlich eine kleine Menge NaCl-Lösung (0,9%) nachgespritzt, wodurch verhindert werden sollte, daß ein Teil der injizierten Lösung in der intra-venösen Kanüle verblieb und nicht sofort systemisch zur Wirkung kam.
- b) Intraarterielle Infusion über die Perfusionspumpe, über einen Zeitraum von 2 min, wobei die geförderte Menge 0,7 ml/min betrug.

Soweit, in seltenen Fällen, die Tiere acidotische Zustände oder atembedingte Blutdruckkrisen entwickelten, wurden diese durch Gabe von Natriumhydrogencarbonat ausgeglichen.

2.5. Verwendete Pharmaka

Im Mittelpunkt der Versuche standen die Piperazin-Derivate V80 bis V84 (Firma Merz Frankfurt a. M.). Sie wurden in physiologischer NaCl-Lösung gelöst, was bei den Substanzen V81, V82 und V84 keine Schwierigkeiten bereitete. Bei V80 und V83 hingegen erwies es sich als notwendig, der NaCl-Lösung etwas Propandiol hinzuzusetzen, um eine vollständige Lösung der Substanzen zu erreichen. Durch Kontrollinjektion von Propandiol-Lösung wurde sichergestellt, daß die gemessenen Parameter durch Propandiol nicht beeinflußt wurden. Die Piperazin-Derivate V80 bis V84 lagen als Reinsubstanzen in Pulverform vor. Weiterhin wurden gegeben:

Noradrenalin (Arterenol)
Adrenalin-hydrochlorid (Suprarenin)
Serotonin-Kreatininsulfat
Dopamin
Histamin
Vasopressin
Isoprenalin

Aus versuchstechnischen Gründen wurden noch angewandt:

Nembutal^(R)
Natriumhydrogencarbonat
Heparin
Dextran (Macrodex)

Zur Verdünnung der Lösungen wurde eine 0,9%ige Kochsalzlösung verwendet.

2.6. Auswertung und statistische Sicherung der Ergebnisse

Die Auswertung beschränkte sich nicht darauf, für die Applikation eines bestimmten Pharmakons einen Kontrollwert vor Gabe und einen Maximalwert nach Gabe zu bestimmen. Vielmehr wurde darüber hinaus bei jedem der gemessenen Parameter ein sogenannter Endwert ermittelt, wenn sich die Meßwerte wieder weitgehend auf einem Niveau stabilisiert hatten bzw. wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt waren. Dies erwies sich vor allem bei den Substanzen mit langer Wirkungsdauer als sehr vorteilhaft.

Um die Wirkung einzelner Pharmaka an verschiedenen Tieren miteinander vergleichen zu können, rechneten wir die Änderungen der gemessenen Parameter in % bzw. $\Delta\%$ um, wobei die Ausgangswerte jeweils 100 bzw. 0 % betrugen. Aus den Absolutwerten wurden Mittelwerte und Standardfehler errechnet.

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse zogen wir den gepaarten t-Test nach Student heran.

Signifikanz war gegeben, wenn $p < 0,05$ war. Bei den Ergebnissen stellen die Symbole * folgende p-Werte dar:

*: $p < 0,05$

** : $p < 0,01$

***: $p < 0,001$

3. Ergebnisse

Im Mittelpunkt der Versuche stand zunächst die blutdrucksenkende Wirkung der verschiedenen Piperazin-Derivate. Diese wurde für alle fünf Substanzen nachgewiesen. Gleichzeitig sollte festgestellt werden, welche der Substanzen den stärksten Effekt auszulösen vermochte. Mit dieser Substanz (V82) wurden dann weitere Untersuchungen angestellt, die genaueren Aufschluß über Ort und Mechanismus der Wirkung geben sollten. Hier interessierte besonders die Frage, ob und mit welchen für die Regelung des Gefäßtonus bedeutsamen Rezeptoren eine Interaktion nachzuweisen war (z.B. sympatholytische oder antihistaminische Effekte). Zu diesem Zweck überprüften wir die Beeinflussung der Wirkung wichtiger vasoaktiver Substanzen durch eine kurz zuvor erfolgte Gabe einer Testsubstanz (V82).

Analog diesem Aufbau des experimentellen Teils sind die Ergebnisse gegliedert. Zunächst ist der Vergleich zwischen der blutdrucksenkenden Wirkung der einzelnen Piperazin-Derivate V80 bis V84 aufgeführt. Dabei beschränkten wir uns bei V80, V81, V83 und V84 auf die Beeinflussung des systemischen Blutdrucks, während unter Punkt 3.2. die Wirkung von V82 auf mittleren Blutdruck, arteriellen Perfusionsdruck, Herzfrequenz und Atmung detailliert dargestellt ist. Der zweite Teil der Ergebnisse beschäftigt sich dann mit dem Einfluß von V82 (i.a. infundiert) auf die Wirkungen von Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin, Serotonin, Histamin und Vasopressin.

Dabei wurde bei allen Vergleichssubstanzen die Beeinflussung sowohl der systemischen als auch der lokalen Wirkungen überprüft. Bei Noradrenalin wurde (im letzten Teil der Ergebnisse dargestellt) ferner untersucht, wie systemisch (durch i.v. Injektion) verabreichtes V82 die Wirkung beeinflusste.

3.1. Vergleich der blutdrucksenkenden Wirkung der Piperazin-Derivate V80, V81, V83 und V84 bei intravenöser Injektion (Überblick) (Abb. 3)

Die fünf Piperazin-Derivate senkten den Blutdruck nach i.v. Injektion. Die Wirkungen unterschieden sich dabei sowohl in der Stärke als auch in der Dauer (vor allem im Bereich niedriger Dosen). Als die Substanz mit dem stärksten

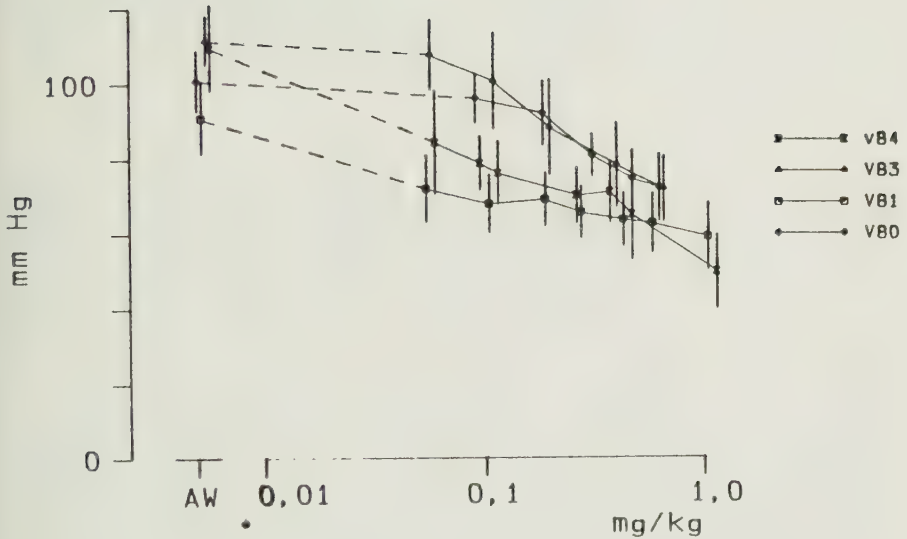


Abb. 3

Vergleich der blutdrucksenkenden Wirkung der Piperazin-Derivate V80, V81, V83 und V80 bei i.v. Injektion

Effekt erwies sich V82. Dagegen zählten V80 und V83 zu den am schwächsten wirksamen Substanzen. Ähnlich zeigten sich bei allen Testsubstanzen leichte Steigerung der Atmung nach i.v. Injektion, eine nur geringgradige Beeinflussung der Herzfrequenz (meist leichter Abfall) und der Verlauf des systemischen Blutdrucks der Versuchstiere nach der Injektion. Letzterer erreichte schon kurz nach dem Injektionsvorgang ein Minimum (nach 15-45 sec), um sich danach in unterschiedlich langen Zeiträumen, meist aber sehr langsam wieder dem Ausgangswert zu nähern, ohne ihn allerdings in der Überwiegenden Zahl der Fälle gänzlich wieder zu erreichen (innerhalb des beobachteten Zeitraums). Dabei gab es bei den einzelnen Parametern deutliche quantitative Unterschiede zwischen den fünf Piperazin-Derivaten. Bei allen Substanzen war ein

auffälliger Summationseffekt der Wirkung von auch in längeren Zeitabständen verabreichten Einzeldosen festzustellen (Hinweis auf sehr lange anhaltende Beeinflussung des Blutdrucks). Gemeinsam war allen Piperazin-Derivaten ferner, daß auch eine exzessive Erhöhung der Dosen den Blutdruck weder unter einen bestimmten Grenzwert senken noch den Tod der Versuchstiere herbeiführen konnte.

3.1.1 V80 (drei Tiere)

V80 zählte zusammen mit V83 zu den beiden am schwächsten wirksamen Substanzen. Besonders im Bereich niedriger Dosen erreichte die Blutdrucksenkung, verglichen etwa mit der von V82, nicht das Ausmaß der wirksameren Piperazin-Derivate. So fällt der Blutdruck nach einer Dosis V80 von 0,24 mg / kg von einem Ausgangswert bei 101 mm Hg (SE = 8) auf 92,7 mm Hg (SE = 8,7), d. h. um 8,2%, während der vergleichbare Wert für V82 bei - 33,4% liegt (bei 0,19 mm Hg) (s. Tab. 1). Gerade nach Gabe sehr niedriger Dosen bis etwa 0,25 mg / kg war der durch V80 hervorgerufene Blutdruckabfall nur kurzdauernd, und der Ausgangswert wurde sehr rasch (nach etwa 1 - 2 min) wieder nahezu erreicht. Mit steigender Dosis allerdings kehrte der Wert immer langsamer und weniger vollständig zum ursprünglichen Wert zurück, der Blutdruck blieb gegenüber dem bei Versuchsbeginn ermittelten Niveau deutlich erniedrigt. Die Atmung zeigte bei V80 praktisch keinen Anstieg bzw. keine Frequenzerhöhung.

3.1.2 V81 (vier Tiere)

V81 fiel zusammen mit V82 und V84 in die Gruppe der stärker wirksamen Substanzen. Besonders deutlich war bei V81 die bei allen Piperazin-Derivaten in unterschiedlich hohem Maße zu beobachtende Tendenz, daß nach Erreichen eines Grenzwertes auch eine Steigerung der Dosen bis zum Vierfachen der Ausgangsdosis keinen signifikanten weiteren Blutdruckabfall mehr bewirkte. V81 senkte bei einer Dosis von 0,23 mg / kg den Blutdruck um 23,6% (von 91 mm Hg - SE = 9,5 - auf 69,5 mm Hg - SE = 7,1) (s. Tab. 2). Schon bei niedrigen Dosen war der Blutdruckabfall durch V81 sehr ausgeprägt. Ferner beobachteten wir nach Applikation von V81 meist einen geringen Abfall der Herzfrequenz und eine weitestgehend unbeeinflusste Atmungstätigkeit des Versuchstieres (leichte Frequenzerhöhung).

Tabelle 1:

Blutdrucksenkung durch intravenös injiziertes V80

Verabreichte Dosis in mg/kg	Zahl der Mess.	Blutdruck in mm Hg	SE	Blutdruck in % des Ausgangs- wertes	Signifikanz
0 = Ausgangswert	3	101	8,0	100	
0,11	3	96,7	6,7	95,7	*
0,24	3	92,7	8,7	91,8	
0,41	3	81,3	5,8	80,5	
0,65	3	75,0	7,6	74,3	**
0,88	3	72,7	8,9	72,0	

Tabelle 2:

Blutdrucksenkung durch intravenös injiziertes V81

Verabreichte Dosis in mg/kg	Zahl der Mess.	Blutdruck in mm Hg	SE	Blutdruck in % des Ausgangs- wertes	Signifikanz
0 = Ausgangswert	4	91,0	9,5	100	
0,06	3	72,3	9,0	81,2	**
0,12	3	68,3	7,8	76,7	
0,23	4	69,5	7,1	76,4	
0,35	3	66,0	7,0	74,2	*
0,58	3	64	7,2	71,9	
0,81	3	63	8,0	70,8	
1,24	3	59,3	9,0	66,7	

3.1.3 V83 (vier Tiere)

V83 zeigte im Verlauf der Dosis/Wirkungs-Beziehung deutliche Ähnlichkeiten mit V80: vergleichsweise geringer Blutdruckabfall im Bereich niedriger Dosen, erst durch Kumulation der Einzeldosen stärkere Reduktion der Blutdruckwerte um nahezu 60 % des ursprünglichen Wertes. Bei einer Dosis von 0,26 mg / kg betrug die Blutdrucksenkung etwa - 20,6 % (von 111,8 mm Hg - SE = 11,4 - auf 88,8 mm Hg - SE = 12,7). (Siehe Tab. 3).

Wie bei V83 als Besonderheit zu beobachten war, stieg in einigen Versuchen die Herzfrequenz nach einem kurzen initialen Abfall sogar über den Ausgangswert an und blieb erhöht. Die Atmung blieb unbeeinflusst.

3.1.4 V84 (fünf Tiere)

V84 zeigte einen annähernd so starken blutdrucksenkenden Effekt wie V82, doch waren die gemessenen Ergebnisse wesentlich größeren Schwankungen unterworfen als diejenigen der V82-Versuche (höhere SE-Werte, geringere Signifikanz der Ergebnisse). Ebenso wie bei V82 war bei V84 das Phänomen zu beobachten, daß bereits kleine Dosen bis 0,2 mg / kg ausreichten, einen hohen Blutdruckabfall herbeizuführen, der schon sehr nahe an den auch durch hohe Dosen nicht weiter zu verringernden Grenzwert heranführte. Bei einer Dosis von 0,2 mg / kg betrug der Abfall - 25,7 % (von 109,7 mm Hg - SE = 11,4 - auf 76,6 mm Hg - SE = 8,5). (Siehe Tab. 4).

Tabelle 3

Blutdrucksenkung durch intravenös injiziertes V83

Verabreichte Dosis in mg/kg	Zahl der Mess.	Blutdruck in mm Hg	SE	Blutdruck in % des Ausgangs- wertes	Signi- fikanz
0 = Ausgangswert	4	111,8	6,5	100	
0,06	3	108,3	9,4	96,9	***
0,12	3	101,3	12,9	90,7	
0,26	4	88,8	12,7	79,4	
0,49	4	78,8	11,3	70,5	***
0,83	3	72,3	8,7	64,7	

Tabelle 4

Blutdrucksenkung durch intravenös injiziertes V84

Verabreichte Dosis in mg/kg	Zahl der Mess.	Blutdruck in mm Hg	SE	Blutdruck in % des Ausgangs- wertes	Signi- fikanz
0 = Ausgangswert	6	109,7	11,4	100	
0,06	4	84,8	14,0	82,1	
0,10	6	79,2	7,2	72,2	***
0,20	5	76,6	8,5	64,3	
0,30	5	70,6	7,5	59,2	
0,38	4	71,5	8,2	60,0	***
0,58	4	65,5	12,3	54,9	
1,04	2	50,0	10,0	39,7	

3.2. Lokale und systemische Wirkungen von V82 bei intravenöser und bei intraarterieller Applikation

3.2.1 *Intravenöse Injektion (sechs Tiere)*

V82 zeigte nach i.v. Injektion eine ausgeprägte, lang anhaltende blutdrucksenkende Wirkung, die allerdings bei einer Dosis von etwa 0,2 mg / kg Körpergewicht nahezu ihr Maximum von etwa 40 % (Ausgangswert $\hat{=}$ 100%) erreichte und danach bei weiterer Erhöhung der Dosen nur noch eine unwesentliche weitere Steigerung zur Folge hatte. Abbildung 5 und Tabelle 5 geben darüber im einzelnen Aufschluß. Der systemische Blutdruck erreichte zunächst (wenige Sekunden nach Verabreichung von V82) einen Minimalwert (stärkster Abfall des mittleren Blutdrucks), um sich danach im Lauf von 8 bis 12 Minuten wieder auf einem um etwa 15% (bezogen auf den Ausgangswert) höheren Wert einzupendeln. Dieser stabilisierte Wert stieg dann über einen längeren Zeitraum sehr langsam weiter an, so daß sich die Blutdruckwerte vor der folgenden Applikation auf einem noch etwas höheren Niveau bewegten. In keinem Fall aber wurden im beobachteten Zeitraum (15 - 20 min) die Ausgangswerte wieder voll erreicht. Dies weist auf einen offensichtlich kumulativen Effekt des Pharmakons hin, das heißt, es wird erst langsam wieder aus dem Kreislauf eliminiert. Auffällig ist ferner, daß bei sehr hoher Gesamtdosis (etwa 4 mg / kg) der Blutdruck praktisch nicht mehr ansteigt, sondern auf dem erreichten Minimalwert verharret.

Die Herzfrequenz sank bei Dosen unter 0,1 mg / kg nur um wenige Prozent (bei 0,06 mg / kg um 1,8% oder durchschnittlich), bei Dosen über 0,1 mg / kg dann allerdings beträchtlich. Der Abfall erreichte bei einer Dosis von 0,41 mg / kg sein Maximum mit einem Wert von 75% des Ausgangswertes (Senkung um 60 Schläge pro Minute), bei höheren Dosen ergab sich keine Reduktion der Herzfrequenz mehr. Vielmehr verringerte sich ab einer Dosis von 0,8 mg / kg der maximale Frequenzabfall nach Applikation von V82 auf Werte um 80% des ursprünglichen Betrages. Die Maximalwerte wurden jeweils unmittelbar nach V82-Injektion erzielt (reflektorische Senkung), die Herzfrequenz stieg anschließend schnell wieder an, ohne allerdings auch hier (im Bereich höherer Dosen) die Ausgangswerte im beobachteten Zeitraum wieder zu erreichen. Zusammenfassend kann man feststellen, daß V82 in höheren Dosen die Herzfrequenz nicht unerheblich senkt, ohne daß dabei ein gewisser Grenzwert (ähnlich wie bei der Blutdrucksenkung) unterschritten wird. Der maximale Effekt der Herzfrequenzsenkung wird mit der gleichen Dosis wie bei der Blutdrucksenkung erzielt. (Siehe Tab. 6 und Abb. 6).

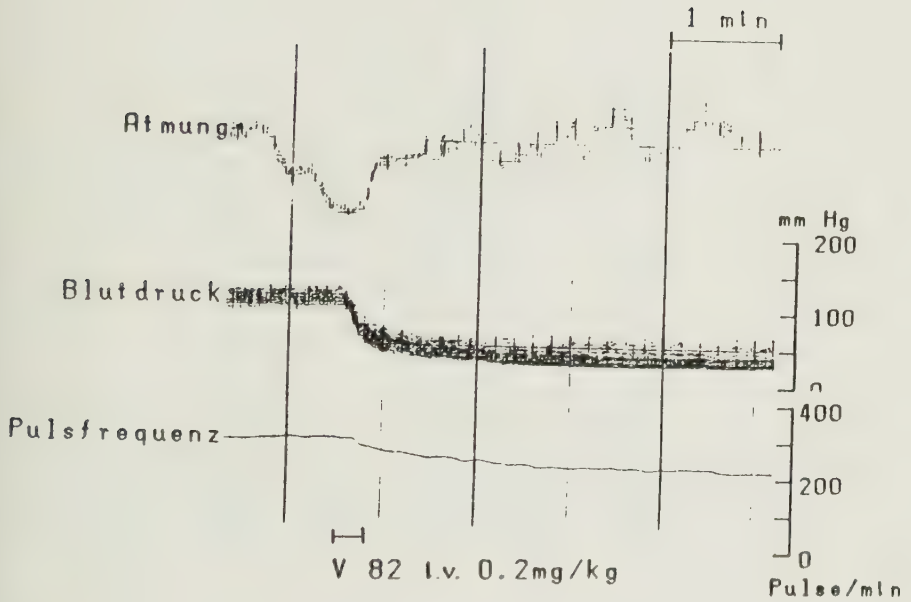


Abb. 4

Originalregistrierung der Wirkung der V82-Dosis von 0,2 mg / kg i. v.
auf Blutdruck und Herzfrequenz

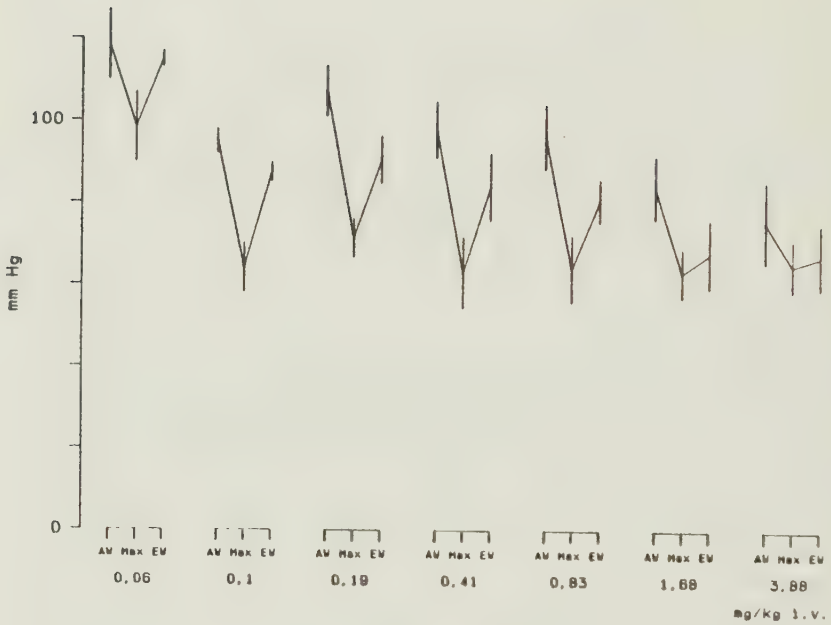


Abb. 5

Blutdrucksenkung durch V82 i.v., abhängig von der Dosis

Tabelle 5

Blutdrucksenkung durch intravenös injiziertes V82 (A = Ausgangswert, E = Endwert)

Verab- Dosis in mg/kg	Zahl der Mess.	Werte	Blutdruck in mm Hg	SE	Blutdruck in % des Ausgangs- wertes	Signi- fikan- z
0,06	2	A	118,5	8,5		
		nach V82	98,5	8,5	83,1	
		E	115,0	2,0	97,0	-
0,10	2	A	95,0	3,0		
		nach V82	64,0	6,0	72,2	
		E	87,5	2,5	92,1	-
0,19	5	A	107,2	6,2		
		nach V82	71,4	9,1	66,6	
		E	90,4	5,8	84,3	***
0,41	5	A	97,8	6,9		
		nach V82	63,0	8,7	58,8	
		E	83,9	8,2	78,3	**
0,83	5	A	94,0	7,8		
		nach V82	63,8	8,1	59,5	
		E	80,4	5,2	75,0	*
1,68	5	A	83,6	7,7		
		nach V82	62,8	5,9	58,6	
		E	67,5	8,1	63,0	*
3,88	4	A	75,2	9,8		
		nach V82	64,6	6,2	60,5	
		E	66,8	7,9	62,6	n.s.

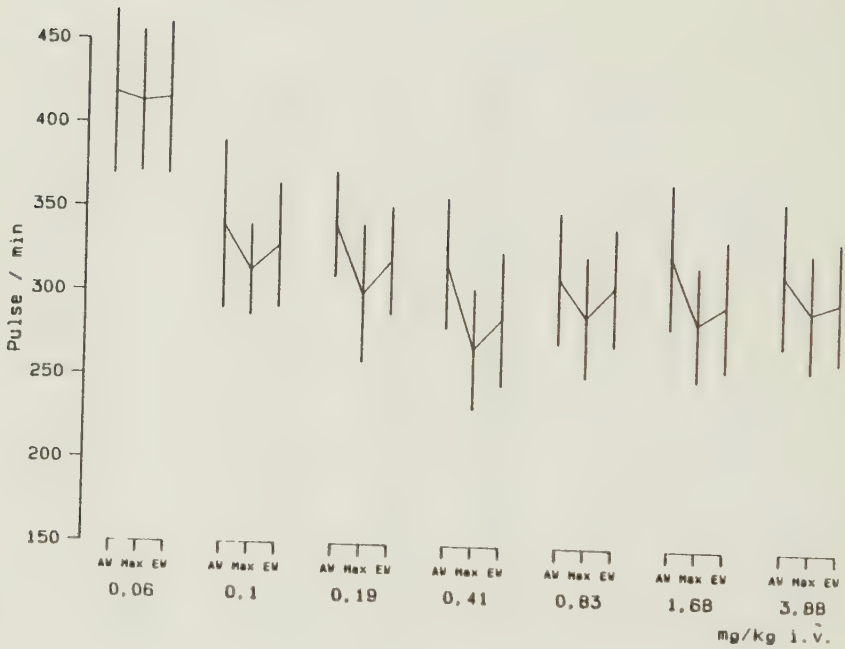


Abb. 6

Wirkung von V82 i.v. auf die Herzfrequenz, abhängig von der Dosis

Tabelle 6

Herzfrequenzabnahme nach intravenöser Injektion von V82

Dosis in mg/kg	Zahl der Mess.	Werte	Herz- frequ. Schläge promin.	SE	Herzfr. in % des Ausgangs- wertes	Signi- fikanz
0,06	2	A	418	43		
		nach V82	413	48	98,8	
		E	415	45	99,4	-
0,1	2	A	340	50		
		nach V82	313	28	91,9	
		E	328	38	96,3	-
0,19	5	A	341	31		
		nach V82	300	41	82,6	
		E	312	32	86,0	*
0,41	5	A	319	35		
		nach V82	270	40	74,4	
		E	286	40	78,8	**
0,83	5	A	311	39		
		nach V82	288	36	79,3	
		E	306	35	84,3	**
1,68	4	A	325	43		
		nach V82	285	34	78,5	
		E	296	39	81,5	**
3,88	4	A	315	43		
		nach V82	293	35	80,7	
		E	299	36	82,4	*

Durch die V82-Injektion wurde die Atmungstätigkeit kurzfristig reflektorisch gesenkt. Nach etwa 30 Sekunden wurde das ursprüngliche Niveau wiedererreicht, und in den meisten Fällen beobachteten wir danach eine Verstärkung der Atmung über das Anfangsniveau hinaus. Deutlich registrierten wir dabei eine beträchtliche Erhöhung der Inspirationstiefe bei geringfügig gesteigerter Atemfrequenz. Genauere Aussagen sind aus genannten Gründen nicht möglich. Nach einer Zeitspanne von etwa 5 bis 7 Minuten normalisierte sich die Atmung und entsprach dann den Werten vor Beginn der V82-Injektion.

3.2.2 *Intraarterielle Infusion (achtzehn Tiere)*

Die lokale V82-Wirkung wurde am Gefäßgebiet einer der beiden unteren Extremitäten (A. iliaca) untersucht. Dabei war es unerheblich, ob vor V82-Applikation ein anderes, kurzwirkendes Pharmakon gegeben worden war. Die V82-Wirkung wurde dadurch nicht beeinflusst.

V82 senkte deutlich den Perfusionsdruck in der betroffenen Extremität, es verminderte also den Arteriolentonus. Tabelle und Abbildung 7 geben das Ausmaß dieser Wirkung in Abhängigkeit von den verabreichten Dosen wieder.

Die V82-bedingte Senkung des arteriellen Perfusionsdruckes erreichte kurze Zeit nach Wirkungseintritt (das heißt, nachdem die Pumpe das Pharmakon in die A. iliaca gefördert hatte) ihr Maximum und blieb trotz eines geringen Wiederanstieges im beobachteten Zeitraum von 15 bis 20 Minuten bestehen. Die Verminderung des Arteriolentonus hielt also sehr lange an. Die nebenbei erfolgte Registrierung von Blutdruck und Herzfrequenz ergab Folgendes: Während der Blutdruck trotz der geringen Konzentration des in den Kreislauf gelangenden V82 (Rezirkulation) leicht abfiel, zeigte sich bei der Pulsfrequenz eine geringgradige, aber doch deutlich erkennbare Steigerung. Hatte also die intra-venöse Applikation einen Abfall der Pulsfrequenz bewirkt, so erzeugte eine intraarterielle Gabe von V82 trotz der relativ sehr geringen zu systemischer Wirkung gelangenden Dosis einen leichten Anstieg.

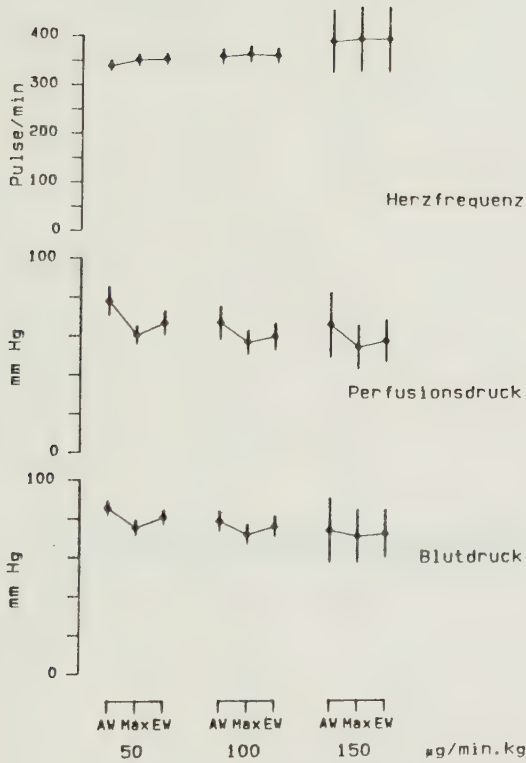


Abb. 7

Wirkung von V82 i.a. auf Perfusionsdruck, Blutdruck und Herzfrequenz

Tabelle 7

Wirkung von V82 auf arteriellen Perfusionsdruck, Blutdruck und Herzfrequenz bei intraarterieller Infusion (steigende Dosen)

P = Perfusionsdruck, RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, AW = Ausgangs-, EW = Endwert

Dosis $\mu\text{g} / \text{kg} * \text{min}$	n			P mm Hg	RR	HF
50	18	AW	$\bar{x}$	77,9	85,4	339
		(Kontrolle)	SE	7,4	3,5	11
		Max	$\bar{x}$	60,4	75,3	351
			SE	4,8	3,9	12
		EW	$\bar{x}$	66,6	80,6	353
			SE	6,0	3,5	12
100	14	AW	$\bar{x}$	67,0	78,7	360
			SE	8,5	5,3	16
		Max	$\bar{x}$	57,0	71,8	366
			SE	6,2	5,0	16
		EW	$\bar{x}$	60,4	76,1	364
			SE	6,9	5,4	16
150	3	AW	$\bar{x}$	66,7	74,0	395
			SE	16,9	16,7	65
		Max	$\bar{x}$	55,0	71,0	403
			SE	11,5	13,7	68
		EW	$\bar{x}$	58,3	72,3	402
			SE	10,8	12,4	67

Die Originalregistrierung in Abbildung 8 zeigt deutlich den leichten Anstieg der Herzfrequenz, der ebenso wie die Absenkung des Perfusionsdruckes auch noch dann Bestand hat, wenn der Blutdruck wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt ist. Die Atmung zeigt eine leichte Verstärkung bei Erhöhung der Frequenz und gleichzeitiger Abnahme der Aspirationstiefe (flachere Atmung).

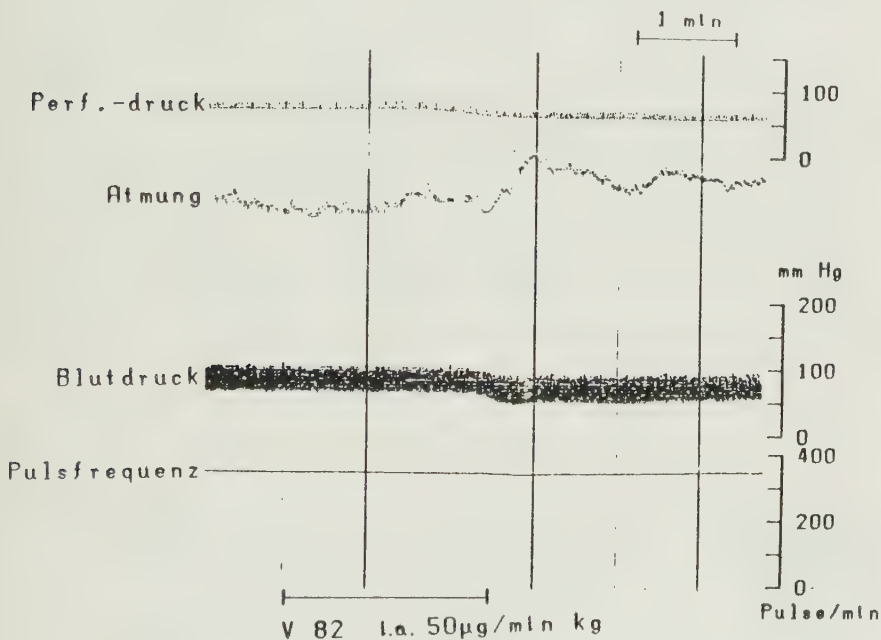


Abb. 8

Originalregistrierung der Wirkung von V82 i.a. auf Perfusionsdruck, Atmung, Blutdruck und Atemfrequenz

3.3. Einfluß des intraarteriell infundierten V82
auf die Wirkung
intraarteriell infundierter bzw. intravenös injizierter
vasoaktiver Substanzen

In unseren Versuchen 23 - 46 prüften wir, ob V82 die Wirkungen der verwendeten Pharmaka beeinflussen konnte. Kontrollwerte waren die durch Noradrenalin (NA), Adrenalin, Serotonin, Dopamin, Vasopressin und Histamin hervorgerufenen Wirkungen auf Herzfrequenz, Perfusionsdruck, Blutdruck und Atmung. Damit wurden die Effekte dieser Pharmaka nach V82-Gabe verglichen. Alle Substanzen wurden sowohl i.v. injiziert als auch i.a. infundiert. Dabei war zu erwarten, daß die systemischen Effekte der genannten Pharmaka durch das i.a. infundierte V82 weit weniger beeinflußt werden als die lokalen Wirkungen, weil V82 bei der i.a. Applikation in hoher Konzentration in das Versorgungsgebiet der A. iliaca, dagegen in nur geringer Konzentration zu systemischer Wirkung gelangt.

Die Pharmaka wurden nach Möglichkeit so dosiert, daß die Reaktion etwa 50 bis 70 Prozent der maximal möglichen Antwort betrug. Damit war sichergestellt, daß z.B. eine eventuell hervorgerufene Hemmung qualitativ und quantitativ gut beurteilt werden konnte.

Die Dosierungen betrugen:

	i.v.	i.a.
Noradrenalin	1,5 µg / kg	0,25 µg / kg · min
Adrenalin	1,5 µg / kg	0,28 µg / kg · min
Serotonin	10 - 15 µg / kg	0,40 - 0,70 µg / kg · min
Dopamin	25 µg / kg	4 - 7 µg / kg · min
Histamin	10 µg / kg	1,0 µg / kg · min
Vasopressin	0,05 IE / kg	0,3 IE / kg · min

3.3.1 *Noradrenalin (sechs Tiere)*

Noradrenalin, intraarteriell in einer Dosis von 0,25 µg / kg · min verabreicht, erhöhte beträchtlich den Perfusionsdruck und bewirkte einen leichten Anstieg des arteriellen Blutdrucks und eine geringe Erhöhung der Herzfrequenz. Nach

i.a. Verabreichung einer V82-Dosis von $50 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ reduzierte sich der Anstieg des Perfusionsdruckes beträchtlich, und zwar um 88,5% ($p < 0,001$), während die ohnehin geringen systemischen Effekte auf Blutdruck und Herzfrequenz nahezu unbeeinflusst blieben.

Der Blutdruck stieg vor V82 von 90,5 mm Hg (SE 11,9) um 9,2% auf 98,8 mm Hg (SE 11,1), nach V82 von 81,2 (SE 8,4) um 6,4% auf 86,4 mm Hg (SE 9,2).

Die Herzfrequenz stieg vor V82 von 376 (SE 13) um 1,9% auf 383 (SE 13,6), nach V82 von 381 (SE 11,6) um 1,6% auf 387 (SE 12,1) Schläge pro Minute. (Siehe Abb. 9 und Tab. 8.)

Die Wirkungen des intravenös injizierten Noradrenalins wurden durch V82 prinzipiell in gleicher Weise beeinflusst wie die des i.a. infundierten Noradrenalins.

Der Anstieg des Perfusionsdruckes wurde deutlich gehemmt, auch wenn diese Hemmung nicht das Ausmaß erreichte, wie es bei der i.a. NA-Applikation zu beobachten war. Vor der V82-Infusion betrug der Anstieg des Perfusionsdruckes nach einer i.v. injizierten Noradrenalin-Dosis von $1,5 \mu\text{g} / \text{kg} + 21,3\%$, nach V82 war der Wert auf $+ 10,3\%$ reduziert ($p < 0,05$). (Tab. 9)

Der Kontrollwert lag dabei nach V82 deutlich niedriger, da V82 den Arteriolen-tonus beträchtlich verringert hatte.

Der Blutdruck stieg von V82-Infusion nach einer Dosis von $1,5 \mu\text{g} / \text{kg}$ Noradrenalin i.v. von $92,8 \pm 11,2$ um 45,3% auf $134,8 \pm 10,3$ mm Hg, nach V82 von $69,7 \pm 12,1$ um 39,5% auf $97,2 \pm 16,7$ mm Hg. Die Hemmung war nicht signifikant.

Die Herzfrequenz blieb praktisch von der V82-Infusion unbeeinflusst (vor V82 mit $372 \pm 15,2$ bei 0%, nach V82 von 376 ± 13 Abfall um $- 0,5\%$ auf $374 \pm 12,4 / \text{min}$). Ein bei den meisten Versuchen festzustellender reflektorischer Frequenzabfall nach i.v. injiziertem Noradrenalin wurde durch V82 i.a. nicht verändert.

Tabelle 8

Wirkung von Noradrenalin ($0,25 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) i.a. auf arteriellen Perfusionsdruck, Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach V82 ($50 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) i.a.
P = Perfusionsdruck, RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, AW = Ausgangs-, EW = Endwert

	n			P mm Hg	RR	HF
Vor V82	6	AW	$\bar{x}$	100,0	90,5	376
			SE	15,8	11,9	13
		Max	$\bar{x}$	137,5	98,8	383
			SE	14,5	11,1	14
		EW	$\bar{x}$	103,3	90,3	380
			SE	14,6	11,3	13
Nach V82	6	AW	$\bar{x}$	87,1	81,2	381
			SE	16,5	8,4	12
		Max	$\bar{x}$	91,3	86,4	387
			SE	17,4	9,2	12
		EW	$\bar{x}$	87,0	81,8	385
			SE	19,5	8,1	12

Tabelle 9

Wirkung von Noradrenalin ($1,5 \mu\text{g} / \text{kg}$) i.v. auf den arteriellen Perfusionsdruck vor und nach V82 ($50 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) i.a.
P = Perfusionsdruck, AW = Ausgangswert, EW = Endwert

	n			P mm Hg
Vor V82	6	AW	$\bar{x}$	100,0
			SE	17,4
		Max	$\bar{x}$	121,3
			SE	19,1
		EW	$\bar{x}$	96,7
			SE	15,8
Nach V82	6	AW	$\bar{x}$	76,7
			SE	15,2
		Max	$\bar{x}$	84,6
			SE	16,5
		EW	$\bar{x}$	77,1
			SE	15,0

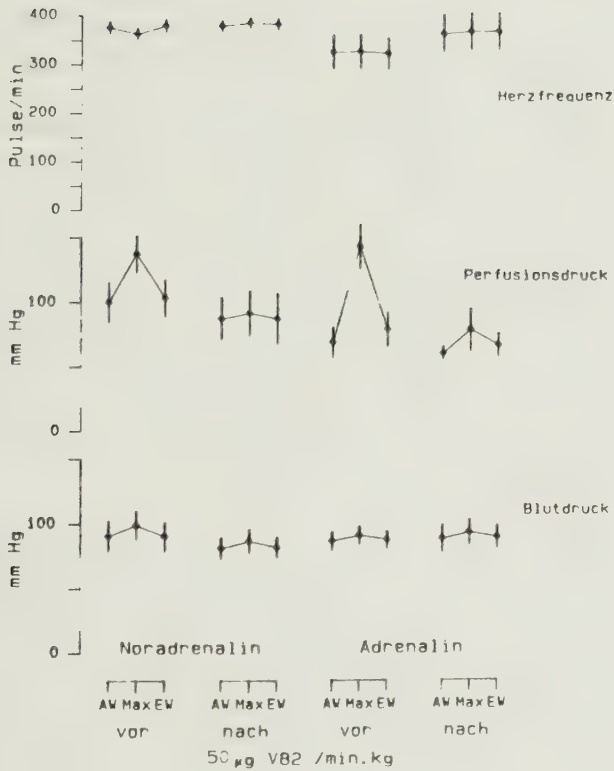


Abb. 9

Einfluß von V82 i.a. auf die Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin

3.3.2 Adrenalin (drei Tiere)

Adrenalin wirkte qualitativ wie Noradrenalin, auch die Hemmbarkeit der Effekte entsprach der bei Noradrenalin beobachteten. (Siehe Abb. 9, Tabellen 10, 11 u. 12.)

Bei der intraarteriellen Applikation rief Adrenalin ($0,28 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) allerdings gegenüber Noradrenalin eine noch stärkere Erhöhung des Perfusionsdruckes hervor, die nach Applikation von V82 i.a. eine Reduktion von 71,7% erfuhr ($p < 0,001$). Dennoch blieb auch nach i.a. Infusion von V82 ein Restanstieg des Perfusionsdruckes von ca. +30% durch Adrenalin, der auch durch nochmalige Applikation von V82 nicht weiter gehemmt werden konnte. Dieser Restanstieg war allerdings nicht mehr signifikant. Für die Höhe des Anstiegs des Perfusionsdruckes nach V82 war in erster Linie der Wert vor V82 maßgeblich. War der Ausgangswert sehr hoch, so war die Hemmung weniger vollständig. Der Verlauf des Perfusionsdruckes im Anschluß an die i.a. Verabreichung von Adrenalin wies nach Hemmung durch V82 (in einigen Versuchen) einen leichten initialen Abfall von etwa 5 bis 15% auf, der möglicherweise auf den (nun verstärkt zur Wirkung gelangenden) stimulierenden Einfluß von Adrenalin auf die in der Gefäßwand liegenden β -Rezeptoren zurückzuführen ist und so eine geringgradige Verminderung des Arteriolentonus zur Folge hatte.

Die leichte Steigerung der Herzfrequenz durch Adrenalin i.a. wurde ebenso wie die durch Noradrenalin verursachte von i.a. appliziertem V82 nicht beeinflusst (vor V82 Steigerung von $328 \pm 34,7$ um 0,6% auf $330 \pm 36,2$, nach V82 von $368 \pm 39,2$ um 1,4% auf $373 \pm 37,6$ Schläge/min), die geringe Steigerung des Blutdruckes wurde auf keine Weise gehemmt. Sie betrug vor V82 +5% (von $86,7 \pm 7,1$ auf $91 \pm 6,7$ mm Hg) und nach V82 +5,6% (von $88,3 \pm 10,7$ auf $93,3 \pm 10,0$ mm Hg).

Eine intravenös verabreichte Dosis von $1,5 \mu\text{g}$ Adrenalin/kg bewirkte in der betroffenen Extremität einen Anstieg des Perfusionsdruckes von 19,2%. Dabei fiel auf, daß der Perfusionsdruck nach dieser Erhöhung nicht zur zu seinem Ausgangswert zurückkehrte, sondern sogar unter diesen absank (auf 87,2%). V82, i.a. verabreicht in einer Dosis von $50 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$, bewirkte eine Hemmung dieses Anstiegs auf nunmehr 4,0% gegenüber dem Ausgangswert. Der Anstieg belief sich also nur noch auf etwa 1/5 des Wertes vor V82 ($p < 0,05$). Ein Abfall des Perfusionsdruckes nach Rückkehr zum Ausgangswert war nun nicht mehr festzustellen.

Tabelle 10

Wirkung von Adrenalin ($0,28 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) i.a. auf arteriellen Perfusionsdruck, Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach V82 ($50 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) i.a.
P = Perfusionsdruck, RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, AW = Ausgangs-, EW = Endwert

n			P	RR	HF	
			mm Hg			
Vor V82	3	AW	$\bar{x}$	69,2	86,7	328
			SE	11,8	7,1	35
	Max	$\bar{x}$	143,3	91,0	330	
		SE	17,4	6,7	36	
	EW	$\bar{x}$	79,2	87,7	326	
		SE	13,4	6,7	33	
Nach V82	3	AW	$\bar{x}$	60,8	88,3	368
			SE	5,5	10,7	39
	Max	$\bar{x}$	79,2	93,3	373	
		SE	16,6	10,0	38	
	EW	$\bar{x}$	67,5	89,7	373	
		SE	9,0	9,0	38	

Tabelle 11

Wirkung von Adrenalin (1,5 µg / kg) i.v. auf arteriellen Perfusionsdruck, Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach V82 (50 µg / kg * min)
P = Perfusionsdruck, RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, AW = Ausgangs-, EW = Endwert

		n		P mm Hg	RR	HF
Vor V82	3	AW	$\bar{x}$	78,3	93,7	333
			SE	9,3	44,0	29
	Max		$\bar{x}$	73,3	124,0	332
			SE	16,9	10,6	28
	EW		$\bar{x}$	68,3	90,0	340
			SE	8,8	5,4	27
Nach V82	3	AW	$\bar{x}$	62,5	87,3	372
			SE	6,6	10,7	39
	Max		$\bar{x}$	65,0	102,3	368
			SE	7,6	11,6	40
	EW		$\bar{x}$	61,7	85,0	375
			SE	8,3	9,6	42

Bei nochmaliger Infusion von V82 in gleicher Dosierung reduzierte sich der Anstieg des Perfusionsdruckes vollständig, wir registrierten nun sogar einen leichten Abfall des Perfusionsdruckes durch Adrenalin von $69,2 \pm 6,7$ auf $61,7 \pm 6,2$ mm Hg, also um etwa 10,2%.

Auch der durch i.v. appliziertes Adrenalin hervorgerufene Blutdruckanstieg wurde durch V82 i.a. gehemmt, und zwar wesentlich stärker, als dies in den entsprechenden Versuchen mit Noradrenalin der Fall war. Die Hemmung war bei Adrenalin etwa dreimal so stark wie bei Noradrenalin, allerdings lag die vor V82 gemessene Anstiegshöhe bei Noradrenalin wesentlich höher ($p < 0,05$).

Die Herzfrequenz blieb sowohl vor als auch nach V82 durch die i.v. Injektion von Adrenalin ($1,5 \mu\text{g} / \text{kg}$) unbeeinflusst.

Tabelle 12

Wirkung von Dopamin i.a. auf den arteriellen Perfusionsdruck vor und nach V82 (50 $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) i.a.

P = Perfusionsdruck, AW = Ausgangswert, EW = Endwert

Dopamin-Dosis $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$		n		P mm Hg
4	3	AW	$\bar{x}$	56,0
			SE	8,7
		Max	$\bar{x}$	75,0
			SE	10,0
		EW	$\bar{x}$	60,0
			SE	15,0
7	3	AW	$\bar{x}$	49,2
			SE	10,4
		Max	$\bar{x}$	53,3
			SE	10,9
		EW	$\bar{x}$	50,8
			SE	10,8

3.3.3 Dopamin (drei Tiere)

Dopamin bestätigte die beiden andern adrenergen Substanzen gewonnenen Ergebnisse.

V82 intraarteriell hemmte den - verglichen mit Noradrenalin und Adrenalin - wesentlich geringeren Perfusionsanstieg, der durch intraarterielle Applikation von Dopamin hervorgerufen wurde. Vor V82 betrug der Anstieg des Perfusionsdruckes 33,2% (Dopamin-Dosis $4 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$), nach Infusion von $50 \mu\text{g}$ V82 / $\text{kg} \cdot \text{min}$ nur noch 8,3% (Dopamin-Dosis $7 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$), das heißt, die Erhöhung des Perfusionsdruckes, die durch Dopamin hervorgerufen wird, reduzierte sich auf 1/4 des ursprünglichen Wertes, obwohl die Dopamin-Dosis verdoppelt worden war ($p < 0,001$).

Gering waren die Effekte von V82 auf Blutdruck- und Pulsänderung durch i.a. verabreichtes Dopamin.

Vor V82 stieg der Blutdruck von $72,5 \pm 12,5$ auf $77,0 \pm 10,0$ mm HG, d.h. um 6,2%, nach V82 von $74,3 \pm 3,0$ auf $78,3 \pm 4,2$, also um 5,4%.

Der geringe Anstieg der Herzfrequenz von etwa 2% wurde nicht beeinflusst.

Auch die Effekte des intravenös verabreichten Dopamins waren bei der gewählten Dosierung von $25 \mu\text{g} / \text{kg}$ gering.

So erhöhte sich der Blutdruck von $74,5 \pm 7,5$ auf $87,5 \pm 0,5$ mm Hg, nach V82 von 81 ± 6 auf 85 ± 2 mm Hg. Vor V82 betrug der Anstieg also 17,4, nach V82 5%.

Hier war demnach eine Hemmung durch V82 festzustellen ($p < 0,05$).

Der Perfusionsdruck stieg vor V82 von $58,8 \pm 13,7$ auf $61,3 \pm 13,7$ mm Hg, nach V82 blieb er auf dem Ausgangswert von $52,5 \pm 12,5$ mm Hg. Der geringe Anstieg des Perfusionsdruckes von 4,3% war nach V82 also gehemmt ($p < 0,001$).

Die Herzfrequenz wurde vor V82 von 320 ± 10 auf $335 \pm 5,0$, nach V82 von $380 \pm 40,0$ auf $390 \pm 40,0$ Schläge / min angehoben. Die Erholung von 4,7% vor V82 verringerte sich nach V82 auf 2% (n. s.).

Zusammengefaßt kann also festgestellt werden, daß die durch Dopamin induzierte Anhebung von Perfusionsdruck und Blutdruck nach i.a. Infusion von V82 eine Hemmung erfuhr, die den Ergebnissen bei Noradrenalin und Adrenalin entsprach.

(Siehe Tab. 12)

3.3.4 Serotonin (sieben Tiere)

Intraarteriell verabreichtes Serotonin (Dosis $0,4 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) steigerte beträchtlich den Perfusionsdruck und rief eine leichte Erhöhung des Blutdruckes sowie der Herzfrequenz hervor:

Perfusionsdruckanstieg:

von $53,8 \pm 1,2$ auf $145,0 \pm 5,5$ mm Hg.

Blutdruckanstieg:

von $72,5 \pm 11,5$ auf 82 ± 15 mm Hg.

Herzfrequenzzunahme:

von 315 ± 25 auf 323 ± 28 Schläge / min.

Nach i.a. Infusion von $50 \mu\text{g}$ V82 / $\text{kg} \cdot \text{min}$ sahen die Werte folgendermaßen aus:

Perfusionsdruckanstieg:

von $46,8 \pm 0,7$ auf $58,8 \pm 3,8$ mm Hg.

Blutdruckanstieg:

von 71 ± 14 auf 75 ± 18 mm Hg.

Herzfrequenzzunahme:

von 343 ± 8 auf 350 ± 1 Schläge / min.

Auffallend sind somit in erster Linie der starke Serotonin-induzierte Anstieg des Perfusionsdruckes und dessen signifikante Hemmung durch V82 ($p < 0,01$). Das überraschte angesichts der Ergebnisse aus den entsprechenden Versuchen mit Adrenalin und Noradrenalin, die auf eine starke α -antagonistische Wirkung hindeuteten. Um abzuklären, inwieweit auch eine spezifische serotonin-antagonistische Aktivität für V82 nachzuweisen sei, gingen wir in einer weiteren Versuchsserie folgenden Fragen nach:

- 1) Inwieweit unterscheidet sich V82 in seiner serotonin-antagonistischen Wirkung von einem unspezifischen α -Blocker, wie z.B. Phentolamin?
- 2) Inwieweit ist V82 imstande, die Serotonin-Wirkung im Bereich der präkapillären Widerstandsmodulation zu beeinflussen, wenn vorher eine α -blockierende Substanz (hier Phentolamin) verabreicht worden war?

Zu diesem Zweck wurde nun nach der Testung der Eigenwirkung von Serotonin (Dosis $0,7 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$, i.a.) zunächst eine Dosis von $28 \mu\text{g}$ Phentolamin / $\text{kg} \cdot \text{min}$ i.a. verabreicht. Anschließend wurden Kontrollwerte für Serotonin ermittelt.

Nach der i.a. Infusion von V82 ($50 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) konnte überprüft werden, wie weit V82 in der Lage war, die Serotonin-Wirkung über die durch den α -Blocker erzielten Effekte hinaus noch zu beeinflussen, das heißt beispielsweise, eine nochmalige Reduktion des Perfusionsanstieges zu bewirken.

Vor Phentolamin beobachteten wir wieder einen extrem starken Anstieg des Perfusionsdruckes durch Serotonin. Der Wert lag wegen der höheren Serotonin-Dosis ($0,7 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) mit $+190\%$ sogar noch über den mit einer Serotonin-Dosis von $0,4 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ erzielten Werten ($+172,0\%$).

Nach $28 \mu\text{g}$ Phentolamin / $\text{kg} \cdot \text{min}$ i.a. reduzierte sich dieser Wert auf einen Anstieg von nunmehr $38,7\%$ ($p < 0,05$, Hemmung signifikant).

Nach i.a. Verabreichung von $50 \mu\text{g}$ V82 / $\text{kg} \cdot \text{min}$ stellten wir nun praktisch keine weitere Hemmung des verbliebenen Perfusionsdruckanstieges fest. Serotonin erhöhte den Druck in der perfundierten Extremität nunmehr um $32,4\%$, das heißt, die Hemmung war vor V82 (-80%) nahezu die gleiche wie nach V82 (-84%).

Auch durch eine weitere Applikation von V82 ließ sich die verbleibende Serotonin-induzierte Arteriolen-tonisierung nicht weiter verringern.

Serotonin, in einer Dosis von $0,7 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ intraarteriell infundiert, erhöhte den Blutdruck unwesentlich von $93,3 \pm 7,1$ um 4% auf $97,0 \pm 9,2$ mm Hg.

Nach Perfusion der Extremität mit Phentolamin und V82 betrug der Anstieg 5% von $73,8 \pm 6,9$ auf $77,5 \pm 9,2$.

Die Herzfrequenz reagierte uneinheitlich. In einem Teil der Versuche bewirkte Serotonin einen leichten Anstieg, in anderen geringfügige Senkungen. Allerdings waren die Änderungen nicht signifikant und in beiden Fällen nach Phentolamin und V82 unbeeinflusst.

Intravenös appliziertes Serotonin (Dosis $15 \mu\text{g} / \text{kg}$) rief einen deutlichen, kurzzeitig wirksamen Blutdruckabfall hervor, senkte reflektorisch die Herzfrequenz und bewirkte eine mäßige Tonisierung der Arteriolen. Alle diese Effekte wurden durch k.a. verabreichtes V82 so gut wie nicht beeinflusst.

Auch der Perfusionsdruckanstieg, der vor V82 $34,8\%$, von $57,5 \pm 2,5$ auf $77,5 \pm 2,5$ mm Hg, betrug ($p < 0,001$), war nach V82 nicht gehemmt. Der Perfusionsdruck stieg nun von $51,3 \pm 3,8$ um $43,9\%$ auf $73,8 \pm 2,7$ mm Hg.

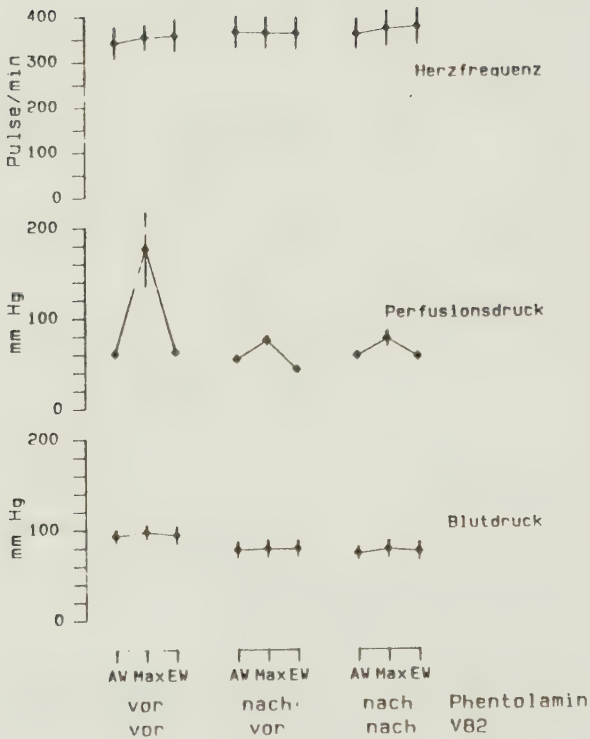


Abb. 10

Wirkung von Serotonin ($0,7 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) i.a. auf Perfusionsdruck, Blutdruck und Herzfrequenz vor Phentolamin und V82, nach Phentolamin und vor V82 sowie nach Phentolamin und nach V82

Tabelle 13

Wirkung von Serotonin ($0,7 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) i.a. auf arteriellen Perfusionsdruck, Blutdruck und Herzfrequenz vor Phentolamin und V82, nach Phentolamin und vor V82 sowie nach Phentolamin und nach V82 (Phentolamin 28, V82 $50 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ i.a.)
P = Perfusionsdruck, RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, AW = Ausgangs-, EW = Endwert

	n			P mm Hg	RR	HF
Vor V82 und Phentolamin	4	AW	$\bar{x}$	60,6	93,3	341
			SE	4,7	7,1	35
		Max	$\bar{x}$	176,3	97,0	353
			SE	41,4	7,9	27
		EW	$\bar{x}$	62,5	93,8	356
			SE	1,8	9,8	36
Vor V82 und nach Phent.	4	AW	$\bar{x}$	54,4	77,5	364
			SE	4,1	8,5	35
		Max	$\bar{x}$	75,6	78,5	363
			SE	5,2	9,3	35
		EW	$\bar{x}$	53,1	78,5	363
			SE	3,6	9,3	34
Nach V82 und nach Phent.	4	AW	$\bar{x}$	58,1	73,8	363
			SE	4,7	6,9	34
		Max	$\bar{x}$	76,9	77,5	375
			SE	8,6	9,2	39
		EW	$\bar{x}$	57,3	75,3	378
			SE	4,8	9,8	397

Die beträchtlichen Reduktionen von Blutdruck und Herzfrequenz durch Serotonin (i.v.), und zwar um 30 bzw. 68,8 %, blieben auch nach Infusion von V82 unverändert.

Bei einigen Versuchen steigerte Serotonin i.v. den Perfusionsdruck nicht, sondern senkte ihn mehr oder minder stark. Allerdings blieb auch diese Verringerung des Arteriolentonus nach i.a. Applikation von V82 weitgehend unbeeinflusst. In keinem der Versuche war durch V82 eine grundsätzliche Veränderung des Verlaufes der gemessenen Parameter nach Serotonin zu beobachten.

Darüber hinaus war aber in mehreren Versuchen festzustellen, daß die Wirksamkeit leicht abnahm, wenn in kurzen Zeitabständen wiederholte Injektionen erfolgten. Diese Eigenhemmung war verschwunden, wenn mehr als 15 bis 20 Minuten nach einer Serotonininjektion verstrichen waren. Die Wirkung entsprach dann wieder der nach der erstmaligen Injektion. (Siehe Abb. 10, Tab.13).

3.3.5 Histamin (drei Tiere)

Histamin wurde intraarteriell in einer Dosis von $10 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ verabreicht. Diese Dosis rief beim Perfusionsdruck einen Abfall von $68,3 \pm 13,6$ auf $56,7 \pm 12,0$ mm Hg hervor. Dies bedeutete eine Reduktion um 17% ($p < 0,001$).

Der arterielle Blutdruck sank von $79,3 \pm 1,9$ auf $68,7 \pm 3,0$ mm Hg, d.h. um einen Wert von 13,4 % (n.s.).

Der Abfall des Perfusionsdruckes hielt sehr lange an, während der Blutdruck innerhalb kurzer Zeit wieder zum Ausgangswert zurückkehrte.

Bei der Herzfrequenz war ein leichter Anstieg von $283 \pm 14,8$ auf $290 \pm 17,3$ /min, also um 2,5% festzustellen (n.s.).

Anschließend wurde V82 i.a. wiederum, in einer Dosierung von $50 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$, appliziert. Danach war keine Beeinflussung der gemessenen Parameter zu beobachten. Der Perfusionsdruck fiel durch Histamin nunmehr um 19,6% von 55 ± 5 auf $44,2 \pm 4,9$ mm Hg. Der Abfall lag also sogar noch etwas höher als von V82, obwohl der Ausgangswert um etwa 20% unter demjenigen vor V82 lag ($p < 0,001$).

Ebenso wie bei der intraarteriellen Applikation verringerte auch intravenös injiziertes V82, in einer Dosis von $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ den Blutdruck und den Perfusionsdruck deutlich, während die Herzfrequenz unbeeinflusst blieb. Nach einer Dosis

von $50 \mu\text{g V82} / \text{kg} \cdot \text{min}$ i.a. blieben diese Effekte die gleichen wie zu Beginn der Versuche. Deshalb seien an dieser Stelle nur die Kontrollwerte für die einzelnen Parameter aufgeführt.

Der Perfusionsdruck sank von $62,5 \pm 11,8$ auf $55,8 \pm 6,8$ mm Hg, also um 10,7% ($p < 0,05$).

Der Blutdruckabfall von $83,7 \pm 3,3$ auf $60,7 \pm 0,7$ mm Hg betrug 17,5 % ($p < 0,05$). Die Herzfrequenz blieb unverändert.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die lange anhaltende Verminderung des Arteriolentonus durch Histamin ebenso wie die kurzdauernde Blutdrucksenkung durch Histamin (sowohl bei i.a. als auch bei i.v. Applikation) durch V82 nicht verändert wurde.

3.3.6 Vasopressin (sechs Tiere)

Die Wirkungen von Vasopressin wurden sowohl bei intravenöser als auch bei intraarterieller Applikation nicht beeinflusst.

So stieg bei i.v. Applikation von 0,05 IE Vasopressin / kg der Blutdruck von $87,3 \pm 7,1$ auf $121,5 \pm 5,9$ mm Hg, um 39,2% ($p < 0,001$).

Der Perfusionsdruckanstieg betrug 36,8% (von $82,9 \pm 14,7$ auf $113,3 \pm 16,9$ mm Hg) ($p < 0,001$).

Die Herzfrequenz fiel von $361 \pm 22,5$ auf $348 \pm 21,8$ /min um 3,6 ($p < 0,01$).

Nach V82, i.a. $50 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$, sahen die Werte folgendermaßen aus:

Der Blutdruck stieg durch Vasopressin nun von $82,0 \pm 6,5$ auf $112,3 \pm 9,0$ mm Hg um 37%.

Der Perfusionsdruck erhöhte sich ebenfalls um 37% von $77,9 \pm 17,0$ auf $106,7 \pm 21,0$ mm Hg.

Der Abfall der Herzfrequenz von $382 \pm 19,2$ auf $368 \pm 15,3$ /min betrug wiederum 3,6%.

Somit entsprach der Verlauf der Parameter nach V82 demjenigen vor V82. Es war keine Hemmung oder andersgeartete Beeinflussung zu beobachten.

Ebenso verhielt es sich mit den Effekten einer i.a. applizierten Dosis von 0,3 IE / kg $\cdot$ min auf Blutdruck, Perfusionsdruck und Herzfrequenz. Ebenso wie der starke, hochsignifikante Anstieg des Perfusionsdruckes blieben auch die Vasopressin-Effekte auf Blutdruck und Herzfrequenz durch V82 unbeeinflusst.

3.3.7 Isoprenalin (ein Tier)

Um zu überprüfen, ob V82 die Senkung des Perfusionsdruckes durch Isoprenalin zu hemmen vermag, unternahmen wir mit dieser Substanz einen Versuch. In einer parallel laufenden Versuchsreihe war ein entsprechender Effekt beobachtet worden.

Wir infundierten Isoprenalin i.a. in einer Dosis von $0,28 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$. Dabei sank der Perfusionsdruck von 52,5 auf 37,5 mm Hg, um 29,6%, der Blutdruck von 73 auf 62 mm Hg, um 15,1%. Die Herzfrequenz stieg von 300 auf 335 /min, also um 11,7%. Nach $50 \mu\text{g} \text{ V82} / \text{kg} \cdot \text{min}$ sah die Beeinflussung der gemessenen Parameter durch Isoprenalin folgendermaßen aus: Der Perfusionsdruck fiel von 55 auf 37,5 mm Hg, mithin um 31,8%, der Blutdruck von 75 auf 52 mm Hg, d.h. um 30,7%, und die Herzfrequenz stieg von 360 auf 380 /min, also um 5,7%.

Somit lag keine Hemmung der Isoprenalin-induzierten Verminderung des Arteriolen-tonus durch V82 vor.

Ebenso verhielt es sich mit den Werten bei intravenöser Injektion von $2 \mu\text{g}$ Isoprenalin / kg.

3.4. Einfluß des intravenös injizierten V82 auf die Wirkung von intravenös injiziertem Noradrenalin (sieben Tiere)

Intravenös injiziertes Noradrenalin rief in einer Dosis von 0,5 bis 1,0 $\mu\text{g} / \text{kg}$ bei den Versuchstieren einen sehr starken, raschen Blutdruckanstieg auf etwa 160 bis 170 Prozent des Ausgangswertes hervor. Der Blutdruck erreichte nach wenigen Sekunden sein Maximum und kehrte innerhalb von etwa zwei Minuten wieder auf die ursprüngliche Höhe zurück. Die Herzfrequenz zeigte in den meisten Fällen einen leichten reflektorischen Abfall, der aber nur wenige Sekunden anhielt. Danach kehrte die Frequenz sofort zum Ausgangswert zurück, sie stieg in der Mehrzahl der Versuche sogar leicht darüber an und blieb etwa zwei Minuten lang leicht erhöht (um etwa 2 bis 5 % des Ausgangswertes). Bei zwei Tieren war der initiale Abfall nicht zu beobachten, hier stieg die Pulsfrequenz sofort im Anschluß an die Noradrenalin-Injektion geringfügig an.

Nach Ermittlung der Kontrollwerte für Noradrenalin wurde V82 ebenfalls intravenös in steigenden Dosen von 100 bis 1600 µg injiziert. Jeweils nach Applikation von V82 wurde wiederum Noradrenalin in der gleichen Konzentration wie zu Beginn verabreicht, und die gemessenen Parameter wurden auf eine Beeinflussung durch V82 untersucht.

Dabei ergab sich für den Blutdruck eine deutliche Hemmung des durch Noradrenalin induzierten Anstiegs. Nach 200 µg V82 / kg betrug der Anstieg statt 65,6 lediglich 49,0 und nach einer V82-Dosis von 400 µg / kg nur noch 37,7 %, das bedeutet, die Steigerung war nahezu auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes reduziert. Eine weitere Erhöhung der V82-Dosis erbrachte allerdings keine weitere Hemmung des Blutdruckanstiegs. So betrug etwa der Wert nach 1600 µg V82 / kg noch immer + 44,4 %, das heißt, er lag sogar etwas über dem nach 400 µg V82 / kg ermittelten Betrag.

Doch nicht nur das Ausmaß, sondern auch die Geschwindigkeit der Steigerung war reduziert. Wurde zu Beginn nach Noradrenalin-Injektion das Blutdruckmaximum schon nach etwa fünf Sekunden erreicht, so dauerte es nach 400 µg / kg etwa 20 Sekunden, bis der Blutdruck nach Injektion von 1 µg Noradrenalin / kg seinen höchsten Wert erzielte. Die Anstiegsteilheit war nach i.v. Injektion von V82 also ebenfalls reduziert.

Die reflektorische Abnahme der Herzfrequenz nach Noradrenalin blieb durch Injektion von V82 unbeeinflusst, nur der anschließende leichte Anstieg der Frequenz wurde gedämpft und war bei einigen Versuchen nach einer Dosis von 1600 µg V82 pro kg nicht mehr nachweisbar (n. s.).

(Siehe Abb. 11 und Tab. 14.)

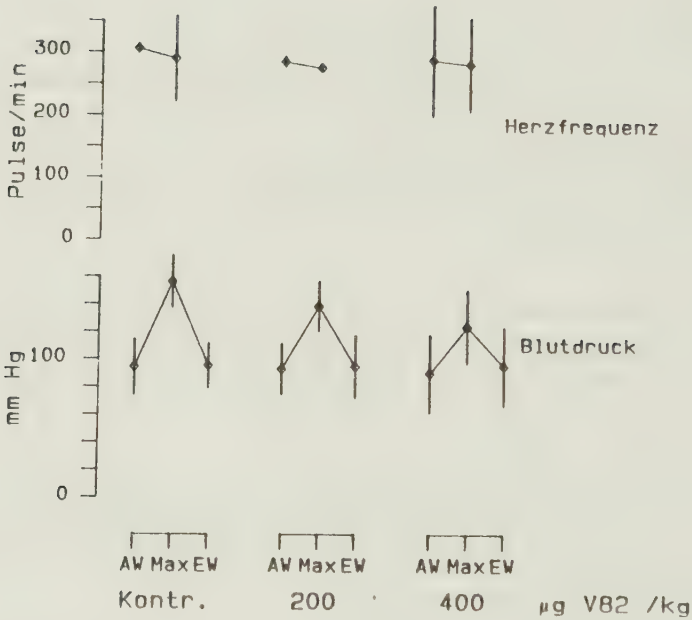


Abb. 11

Wirkung von Noradrenalin ($1,5 \mu\text{g/kg}$) i.v. auf Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach V82 (200 bzw. $400 \mu\text{g/kg}$) i.v.

Tabelle 14

Wirkung von Noradrenalin (1,5 µg / kg) i.v. auf Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach V82 (200 bzw. 400 µg / kg) i.v.

RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, AW = Ausgangswert, EW = Endwert

	n			RR mm Hg	HF
Vor V82	7	AW	$\bar{x}$	94,4	306
			SE	20,3	82
		Max	$\bar{x}$	156,3	290
			SE	19,2	69
		EW	$\bar{x}$	95,7	Kein Wert
			SE	16,4	vorhanden
Nach V82 200 µg / kg	3	AW	$\bar{x}$	93,3	285
			SE	18,6	9
		Max	$\bar{x}$	139,0	275
			SE	18,4	5
		EW	$\bar{x}$	95,0	Kein Wert
			SE	22,9	vorhanden
Nach V82 400 µg / kg	4	AW	$\bar{x}$	90,2	287
			SE	28,3	89
		Max	$\bar{x}$	124,2	280
			SE	26,8	75
		EW	$\bar{x}$	95,2	Kein Wert
			SE	28,7	vorhanden

4. Diskussion

Wie die Ergebnisse zeigen, ist V82 eine vasoaktive Substanz, die den Blutdruck stark und lang anhaltend senkt (ebenso wie die anderen Piperazin-Derivate). Gleichzeitig verringert es die Herzfrequenz der Versuchstiere, es tritt keine Reflextachykardie auf. Die Erniedrigung des Arteriolentonus durch V82 und die Blockade der adrenerg stimulierten peripheren Vasokonstriktion legen die Vermutung nahe, daß es sich bei den vorliegenden Piperazin-Derivaten um Antagonisten peripherer α -Rezeptoren handelt.

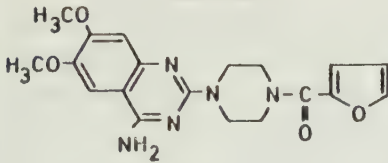
Wylie entdeckte schon 1962 eine Reihe von Phenyl-Piperazinen mit zentral dämpfender Wirkung, deren bekannteste Oxypertin war. Boissier und Mitarbeiter berichteten 1961, 1-(m,p-dimethoxy-phenethyl)-4-(o-chloro-phenyl)-piperazin übe eine sedierende Wirkung auf Versuchstiere aus. Ausgehend von diesen Substanzen, entwickelten Chou Chiting und Chi Yuyuen 1964 eine Reihe von 25 verschiedenen Derivaten des N-Phenyl-Piperazins, die sich durch verschieden strukturierte, pharmakologisch aktive Radikale am Stickstoffatom in Stellung 1 unterschieden.

Zon Gang und Mitarbeiter (1981) untersuchten die neuropharmakologischen Wirkungen der 25 Substanzen und fanden heraus, daß 1-(3,4,5-trimethoxy-phenethyl)-4-(p-chloro-phenyl)-piperazin die stärksten sedierenden und adrenolytischen Effekte aufwies. Es senkte bei Hunden in Pentobarbital-Narkose den Blutdruck bei einer Dosis von 20 mg / kg sehr lange anhaltend auf etwa 50% des Ausgangswertes, reduzierte die Herzfrequenz von 180 auf 110 Schläge pro Minute und blockierte die α -Adrenoceptor-vermittelte Vasokonstriktion.

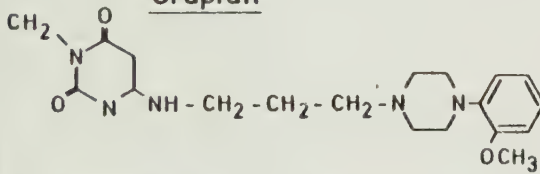
Auch die Untersuchungen von Rehse, Fredrich und Kehr (1979) an 22 verschiedenen dopaminanalogen Piperidin- und Piperazin-Derivaten ergaben für die beiden in der Reihe der Testsubstanzen enthaltenen Piperazin-Derivate den Nachweis antiadrenolytischer und neuroleptischer Effekte. Darüber hinaus sind einige der bereits seit langem erprobten α -Adrenoceptor-Antagonisten der Gruppe der Piperazin-Derivate zuzurechnen, wie der Vergleich der Strukturformeln von V82, Prazosin und Urapidil zeigt (Abb. 12).

Ein Vergleich der Strukturformeln der einzelnen V-Substanzen deutet darauf hin, daß Zahl und Art der Halogen-Substituenten am Phenylrest für das Ausmaß der antihypertensiven Wirkung des einzelnen Piperazin-Derivates von nur untergeordneter Bedeutung sind, während es offensichtlich eine gewichtige Rolle

Prazosin



Urapidil



V82

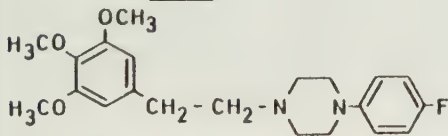


Abb. 12

Strukturformeln von Prazosin, Urapidil und V82

spielt, über wie viele CH_2 -Gruppen das Piperazin-Molekül mit dem Trimethoxy-Phenethyl-Rest verbunden ist. Die Substanzen, bei denen zwei CH_2 -Gruppen zwischengeschaltet sind, zählen durchwegs zu den quantitativ deutlich wirk-samen Blutdruckdepressoren (V81, V82, V84).

Auch Zon Gang und Mitarbeiter (1981) stellten fest, daß die Gruppe von Sub-stanzen, bei denen der Phenylpiperazinrest mit dem aromatischen Radikal nur über ein Kohlenstoffatom verbunden war, weder einen zentralen sedierenden Effekt noch eine Blockade peripherer Adrenoceptoren zu erzielen vermochte. Die wirksamste unter den 25 erprobten Substanzen, 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-4-(p-Chlorophenyl)-piperazin, hingegen unterscheidet sich von V82 nur durch den Halogen-Substituenten des Phenylrestes in Parastellung, der bei V82 aus einem Fluoratom statt eines Chloratoms besteht.

Eine darüber hinausgehende Korrelation zwischen Struktur und Wirkung konnten wir nicht feststellen, zumal wir aufgrund der Versuchsanordnung nicht in der Lage ware, Parameter aus dem Bereich des postkapillären Gefäßsystems zu re-gistrieren.

4.1. Blockade postsynaptischer peripherer α -Adrenoceptoren durch V82

Seit Dale 1906 zum ersten Mal die Variabilität der Reaktionen des sympathi-schen Systems auf exzitatorische und inhibitorische Vermittler zurückgeführt und Alquist 1948 die klassische Unterteilung der adrenergen Rezeptoren in α - und β -Untergruppen geschaffen hatte, haben die detaillierte Beschreibung und weitere Differenzierung der einzelnen Rezeptorgruppen und der mit diesen Rezeptoren interagierenden Pharmaka große Fortschritte gemacht. α -Rezeptoren wurden lange Zeit rein morphologisch in präsynaptische (inhibitorische) und postsynaptische (exzitatorische) Subtypen unterteilt. Nach dieser Vorstellung führt neuronale Aktivität an der Membran des postganglionären Neurons zur Freisetzung der Überträgersubstanz Noradrenalin aus den vesikulären Speichern. Dieser Transmitter durchwandelt den synaptischen Spalt und löst durch Aktivie-rung von Rezeptoren im Zielorgan physiologische bzw. pharmakologische Effekte aus (Van Zwieten, Timmermans, 1983).

Letztere Rezeptoren werden also ausschließlich wegen ihrer Lokalisation als postsynaptisch bzw. (im englischen Sprachgebrauch) postjunctional bezeichnet. Daneben existieren aber auch auf den Membranen der speichernden Vesikel Rezeptoren, die definitionsgemäß als präsynaptische α -Rezeptoren bezeichnet werden. Ihre Stimulierung durch Noradrenalin oder einen verwandten Agonisten führt zu einer Verringerung der Freisetzung der endogenen Überträger-substanz Noradrenalin (Van Zwieten, Timmermans, 1983). Schon die grundlegende Studie von Berthelsen und Pettinger (1977) zeigte aber auf, daß die Differenzierung zwischen prä- und postsynaptischen Rezeptoren keine strukturelle Unterteilung verschiedener Rezeptoren erlaubt, sondern nur die anatomische Position in bezug auf die Synapse berücksichtigt.

Diese strukturelle Unterteilung in α_1 - und α_2 -Rezeptoren ist ausschließlich in der Affinität von selektiven Agonisten bzw. Antagonisten, d.h. funktionell, begründet. So besitzen unter den Antagonisten Prazosin, Terazosin oder Corynanthol α_1 - und Yohimbin, Tolazolin oder Rauwolscin α_2 -Selektivität, während Substanzen wie Phentolamin oder Phenoxybenzamin die Rezeptoren beider Gruppen annähernd gleichermaßen blockieren (Van Zwieten, Timmermans, 1983). Heute existiert eine Vielzahl von Agonisten und Antagonisten beider Rezeptortypen mit abgestufter Selektivität.

Zunächst wurde angenommen, daß eine weitgehende Kongruenz zwischen postsynaptischen und α_1 -Rezeptoren auf der einen Seite und präsynaptischen und α_2 -Rezeptoren auf der anderen Seite bestände. Doch wurde durch Radioliganden-Bindungs--Studien nachgewiesen, daß beispielsweise α_2 -Rezeptoren durchaus auch postsynaptisch in verschiedenen Organen lokalisiert sind (Berthelsen, Pettinger, 1977). Zwar schließen also α_1 -Rezeptoren typische postsynaptische α -Rezeptoren ein, die eine Kontraktion glatter Muskulatur vermitteln, und die Gruppe der α_2 -Rezeptoren umfaßt auch die präsynaptischen autoregulativen α -Rezeptoren, doch müssen, wie man mittlerweile weiß, zur Gruppe der α_2 -Rezeptoren auch solche gerechnet werden, die postsynaptisch auf menschlichen Blutplättchen (Hoffman, Lefkowitz, 1980), in der glatten Muskulatur der Gefäße (Kobinger, 1984), im Herzen (Van Zwieten, Timmermans, 1984), im Zentralnervensystem (Berthelsen, Pettinger, 1977, und andere Autoren) und in der Niere (Van Zwieten, Timmermans, 1983) nachgewiesen wurden.

Die Differenzierung in α_1 - und α_2 -Rezeptoren ist in jüngster Zeit durch weitere Untersuchungen auch auf Unterschiede in der Reiz/Effekt-Umsetzung zurückgeführt worden. Die Stimulation von α_1 -Rezeptoren führt danach zur Aktivierung des Enzyms Phospholipase C. Dadurch werden aus Phospholipiden die Produkte Inositoltriphosphat (ITP) und Diacylglycerol (DAG) gebildet und in den Intrazellulärraum abgegeben. ITP setzt seinerseits aus intrazellulären Kompartimenten Calcium frei.

Dagegen vermitteln α_2 -Rezeptoren nach Erregung eine Öffnung von Calcium-Kanälen in der Zellmembran und damit einen Einstrom von Calcium aus dem Extrazellulärraum (Quiring, Palm, 1985).

Jüngste Untersuchungen von Gefäßgewebe lassen vermuten, daß postsynaptische α_1 - und α_2 -Rezeptoren außerdem an unterschiedlichen Stellen der Myocyten lokalisiert sind. Wahrscheinlich befinden sich α_1 -Rezeptoren innerhalb der Synapsen und reagieren vorwiegend auf neuronal freigesetztes Noradrenalin, während die extrasynaptisch liegenden α_2 -Rezeptoren in erster Linie durch exogen zugeführte oder zirkulierende Katecholamine erregt werden (Graham, 1984).

Wichtig für unsere Belange ist vor allem die Tatsache, daß also sowohl α_1 - als auch α_2 -Rezeptoren (bei unterschiedlichem Funktionsmechanismus) in der Gefäßmuskulatur gefunden werden und eine Vasokonstriktion verursachen, d.h. exzitatorisch wirken. Dabei scheinen die α_2 -Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des basalen Gefäßtonus in den präkapillären Widerstandsgefäßen zu spielen (Van Zwieten, Timmermans, 1984), wohingegen α_2 -Rezeptoren primär der Anpassung des peripheren Widerstandes an veränderte physiologische Bedürfnisse dienen.

Unsere Ergebnisse belegen zweifelsfrei, daß V82 in der Lage ist, die adren-erg vermittelte Arteriolentonisierung zu blockieren. Sowohl die mittels Noradrenalin als auch die mittels Adrenalin und Dopamin verursachte Erhöhung des peripheren Widerstandes war nach vorangegangener intraarterieller Perfusion mit V82 weitgehend blockiert. Dies entspricht den Ergebnissen von Zon Gang und Mitarbeitern (1981), die bei dem Piperazin-Derivat 1-(3,4,5-trimethoxy-phenethyl)-4-(p-chloro-phenyl)-piperazin typische Zeichen der α -Rezeptoren-Blockade fanden, und zwar Verminderung der Noradrenalin-induzierten Steigerung des Perfusionsdruckes und sogar eine Umkehrung dieses Effektes bei Adrenalin in eine Senkung des peripheren Widerstandes.

Über die Selektivität von V82 in der Beeinflussung der α -Rezeptoren erlauben diese Beobachtungen aber keine Aussage, weil sowohl ein selektiver α_1 -Blocker, wie Prazosin (Cambridge, 1977), als auch ein nicht selektiver α -Blocker, wie Phentolamin, den präkapillären Widerstand signifikant erniedrigen und die adrenerge Erregungsübertragung blockieren kann.

Die bei beiden Substanzen lang anhaltende Blutdrucksenkung führten Felix und Greif (1981) nur zum Teil und für den Anfang auf die Verminderung des peripheren Widerstandes zurück und sahen die Hauptursache in einer Dilatation zentraler Venen. Das könnte durchaus auf V82 übertragbar sein, zumal eine auf den arteriellen Schenkel beschränkte Vasodilatation häufig kompensatorisch durch eine metabolisch induzierte Gegenregulation zum Teil wiederaufgehoben wird. Selbst innerhalb der Gruppe der selektiven α_1 -Antagonisten bestehen hinsichtlich des wesentlichen Angriffspunktes der peripheren Widerstandsverringerung beträchtliche Differenzen. So berichtet Archibald (1980), Prazosin setze vorwiegend durch venöses Pooling, d.h. durch Vasodilatation im Bereich der kapazitiven Gefäße, den Gefäßtonus herab, während ein anderer hochselektiver α_1 -Blocker, Indoramin (3-[2-(4-benzamidopiperid-1-yl)ethyl]-indol), kaum Effekte im venösen Bereich zu entfalten scheint.

Dagegen postuliert Greenway (1979) ebenso wie De Mey und Vanhoutte (1981), daß Prazosin an Arteriolen eine deutliche Vasodilatation hervorrufe und die Noradrenalin-Antwort unterdrücke, dies aber auf der venösen Seite nichts bewirke. Ihre Annahme stützt sich auf den Umstand, daß die Receptordichte im arteriellen Gefäßgebiet höher liege und andererseits α_2 -Rezeptoren vor allem im venösen Teil des Kreislaufs lokalisiert seien.

Graham (1984) glaubt in seinen Studien einen Beweis dafür gefunden zu haben, daß Prazosin eine balancierte Reduktion des Tonus sowohl der Widerstands- als auch der Kapazitätsgefäße herbeiführe. Somit ist auch für das Piperazin-Derivat V82 eine Beeinflussung der α_2 Rezeptoren nicht auszuschließen.

4.2. Beeinflussung der präsynaptischen α_2 -Rezeptoren durch V82

Lange Zeit war der breitere Einsatz von α -Receptor-Antagonisten in der Therapie der Hypertonie durch Auftreten von Tachykardie, orthostatischen Komplikationen und eines Anstieges der Plasmarenin-Konzentration mit ihren Folgen verhindert

(Diem, Moerchel, Schettler, 1985). Solche die erwünschte Senkung des arteriellen Blutdrucks konterkarierenden Effekte beruhten auf einer Erregung der präsynaptischen α -Rezeptoren durch nicht-selektive α -Blocker (wie etwa Phentolamin oder Phenoxybenzamin). Diese α -Adrenoceptoren befinden sich an der Zellmembran noradrenerger Neuronen und steuern die Freisetzung von Noradrenalin über eine negative Rückkoppelung. Das heißt, eine Stimulierung dieser Rezeptoren durch freigesetztes Noradrenalin führt zur Inhibition der weiteren Transmitteremission. Für diesen Vorgang ist in der Literatur eine ganze Reihe von Beschreibungen geprägt worden. So sprechen Quiring und Palm (1985) von einem „Instrument zur Feinststeuerung der Transmitterfreisetzung“, Van Zwieten und Timmermans (1984) von einem „negativen Feedbackmechanismus“, Hoffmann und Lefkowitz (1981) von „Regulation durch Autoinhibition“ und Kobinger (1984) von einer „Modulierung des Freisetzungsprozesses des natürlichen Transmitters“.

Nicht-selektive α -Receptor-Antagonisten blockieren prä- wie postsynaptische Rezeptoren gleichermaßen und verhindern somit die negative Rückkoppelung. Die ungehindert erfolgende weitere Freisetzung des Transmitters führt konsekutiv zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Renin-Plasmaspiegel. Zusammen mit der gleichzeitig eintretenden Verstärkung der Herzarbeit durch zirkulierendes Katecholamin (positive Inotropie) wird der antihypertensive Effekt weitgehend rückgängig gemacht und kompensiert. Der Blutdruckabfall bleibt trotz deutlicher Verringerung des peripheren Widerstandes unzureichend.

Zwar ist noch umstritten, inwieweit dieser Mechanismus an der tatsächlichen Entstehung einer Reflextachykardie beteiligt ist (Kendall, Smith, 1983), doch ist die Häufigkeit einer derartigen Gegenregulation bei selektiven α_1 -Blockern zweifelsfrei deutlich geringer. Auch bei intravenöser Injektion von V82 trat in keinem Fall eine Frequenzerhöhung auf. Im Gegenteil ging mit dem Druckabfall sogar eine beträchtliche Senkung der Pulsfrequenz einher.

Dies legt den Schluß nahe, daß auch V82 keine α_2 -adrenolytische Potenz aufweist. Zieht man das Ausmaß der Verringerung der Herzfrequenz durch V82 in Betracht, so erscheint sogar eine darüber hinausgehende Hypothese begründet. Möglicherweise vermag V82 einen stimulierenden Einfluß auf α_2 -Rezeptoren auszuüben. Viele Antagonisten adrenerger Rezeptoren besitzen die

Fähigkeit, neben der Blockade auch eine agonistische Wirkung an den Rezeptoren zu entfalten (z.T. dosisabhängig). Sie haben eine intrinsische oder partiell agonistische Aktivität. Dies wird verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Receptor-Antagonisten zum Großteil ihren blockierenden Effekt über die Bindung an den Receptor vermitteln und deshalb strukturelle Eigenschaften von typischen Agonisten derselben Rezeptoren besitzen müssen. Die Wissenschaft hat für derartige Substanzen, die Rezeptoren zunächst zu stimulieren und anschließend zu blockieren vermögen, die Bezeichnung „kompetitiver Dualist“ geprägt.

An dieser Stelle drängt sich gerade wegen einiger struktureller Parallelen der Vergleich zwischen V82 und dem Piperazin-Derivat Urapidil auf. Urapidil ist als hochselektiver α_1 -Blocker in der Lage, auf die präsynaptischen α_2 -Rezeptoren einen stimulierenden Effekt auszuüben, woraus eine aktive Hemmung der Noradrenalin-Sekretion aus den Vesikeln der sympathischen Nervenendigungen resultiert und die antihypertensive Wirkung des reinen α_1 -Antagonismus gefördert wird (Middeke, Kochen, 1983). Eine partielle α_1 -agonistische Aktivität wäre demnach auch für V82 durchaus denkbar.

4.3. Serotonin-antagonistische Wirkung von V82

Die durch Serotonin induzierte Steigerung des arteriellen Perfusionsdruckes war nach V82 fast vollständig gehemmt. Das veranlaßte uns, wie beschrieben, zu Kontrollversuchen mit dem nicht-selektiven α -Blocker Phentolamin, die ebenfalls eine Blockierung der Serotonin-induzierten Arteriolen-tonisierung herbeiführte. Anschließend i.a. infundiertes V82 vermochte nicht, eine Reduktion des verbliebenen Restanstieges des Perfusionsdruckes durch Serotonin zu bewirken.

Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, daß ein wesentlicher Teil der vasokonstriktorischen Wirkung des Serotonins über α -Rezeptoren vermittelt wird, daß also Serotonin über eine beträchtliche α -agonistische Potenz verfügt und die Erregung von 5-HT₂-Rezeptoren nur geringfügig zur Erhöhung des Gefäßwiderstandes beiträgt. Heute gibt es eine Reihe von Anhaltspunkten für die These, daß zwischen α -Adrenoceptoren und Serotonin-Rezeptoren sehr starke strukturelle Ähnlichkeiten bestehen oder daß beide durch eine gemeinsame aktive Bindungsstelle verknüpft sind (Curro et al., 1978).

Stokes und Marwood (1984) untersuchten dieses Konzept näher, indem sie Agonisten und Antagonisten sowohl für Serotonin- als auch für α -Adrenoceptoren in Studien mit anästhesierten Ratten und isolierten Rattenarterien verwendeten. Ihre Resultate deuten darauf hin, daß der 5-HT₂-Receptor und der α_1 -Adrenoceptor auf der Zelloberfläche unmittelbar benachbart sind bzw. einander sogar überlappen, was dazu führt, daß für Agonisten beider Receptortypen nur eine gemeinsame Bindungsstelle vorhanden ist. Sie deuten dies als Erklärung dafür, daß Ketanserin, ein potenter 5-HT₂-Receptoren-Blocker, primär durch die Blockade von α -Receptoren blutdrucksenkend wirkt (Stokes, Marwood, 1983). Dennoch bleibt umstritten, inwieweit der zweifellos vorhandene Serotonin-Antagonismus von V82 zur Vasodilatation beiträgt, zumal das auch für den 5-HT₂-Antagonisten Ketanserin nicht hinreichend geklärt ist.

4.4. Zentrale Wirkung von V82

Seit langem ist bekannt, daß α -Receptoren auch in der zentralnervösen Regulation des Blutdruckes eine bedeutsame Rolle spielen. Van Zwieten und Timmermans (1984) berichten über den Nachweis von α -Receptoren vor allem in den Strukturen des Hirnstammes, so etwa in dem Nucleus tractus solitarii, dem vasomotorischen Zentrum und dem Vaguskern, d.h. an Stellen, die für die zentrale Kreislaufregulation von hoher Importanz sind. Erste Hinweise auf die Bedeutung zentraler α -Receptoren gaben Versuche mit dem selektiven α_1 -Agonisten Clonidin, der nach intracisternaler Injektion (in die Cisterna cerebello-medullaris) in kleinen Dosen den Blutdruck ähnlich stark absenkte wie nach i.v. Injektion hoher Dosen (Kobinger, 1984). Kobinger nennt darüber hinaus eine Reihe von weiteren Indizien, die darauf hindeuten, daß Receptoren vom α_2 -Typ die kardiovaskuläre Depression auslösen. Agonisten mit extrem hoher α_2 -Selektivität, wie B-HT-720 und B-HT-933, zeigen in typischer Weise die Zeichen zentraler Sympathoinhibition, während ein hochselektiver α_1 -Agonist, ST-857, aus der Gruppe der Imidazolidin-Derivate weder bei intracisternaler noch bei intraarterieller Injektion in die A. vertebralis bei Katzen eine Hypotension auslöste.

Auch Van Zwieten und Timmermans (1984) weisen auf die Bedeutung der zentralen α_2 -Rezeptoren für die Reduktion des peripheren Sympthotonus hin. Danach werden Blutdrucksenkung und Bradykardie über die Stimulation eines inhibitorischen Neurons vermittelt, wobei es sich vermutlich um das sogenannte bulbospinale Neuron handelt. Schon Berthelsen und Pettinger (1977) zeigten, daß innerhalb des zentralen Nervensystems α -adrenerge Rezeptoren einen inhibitorischen Effekt auf die Freisetzung von Noradrenalin aus zentralen adrenergen Neuronen ausüben. Sie wiesen bereits darauf hin, daß diese adrenergen Rezeptoren dem α_2 -Typ zumindest sehr ähnlich sind und pharmakologisch klar vom α_1 -Typ unterschieden werden können. Sofern V82 tatsächlich einen stimulierenden Einfluß auf die präsynaptischen α_2 -Rezeptoren in den peripheren Nervenendigungen ausüben sollte, so wäre natürlich auch eine entsprechende Wirkung in zentralen Strukturen denkbar. Die Dauer der Blutdrucksenkung und die ausgeprägte Bradykardie geben möglicherweise einen Hinweis darauf.

Sowohl Wylie (1962) als auch Boissier (1961) hatten den zentral sedierenden Effekt verschiedener N-Phenyl-Piperazin-Derivate entdeckt. Zon Gang und Mitarbeiter (1981) bestätigten diese Ergebnisse. Sie fanden keinen unmittelbaren Zusammenhang zwischen adrenolytischem und blutdrucksenkendem Effekt und führten letzteren auf eine zentrale Depression zurück. Dabei zeigte sich, daß die Gruppe von Verbindungen, bei denen der Phenyl-Piperazin-Ring mit dem aromatischen Redikal nur über ein Kohlenstoffatom verbunden war, keine oder wesentlich schwächere adrenolytische bzw. sedierende Potenz aufwies. Auch dies bestätigt die Ergebnisse unserer Versuche.

Rehse und Mitarbeiter (1979) fanden ebenfalls zentral depressive Effekte von dopamin-analogen Piperidin- und Piperazin-Derivaten, die sie in erster Linie auf antidopaminerge Effekte zurückführten. So beobachteten sie einen signifikanten Abfall des Dopamin-Spiegels in Striatum und limbischem System nach i.p. Injektion der Piperazin-Derivate.

Auch das Piperazin-Derivat Urapidil weist neben seinen peripheren α_1 -antagonistischen und α_2 -agonistischen Wirkungen einen zentralen clonidinähnlichen Effekt auf (Hayduk, 1986), der wahrscheinlich eine Minderung des peripheren Sympthotonus zur Folge hat (Van Zwieten, Timmermans, 1983).

Zusammenfassend können wir sagen: V82 löst eine lang anhaltende Hypotension aus und reduziert den Arteriolentonus beträchtlich. Die Kreislaufreflexe bleiben weitgehend erhalten, eine Reflextachykardie tritt nicht auf, sondern die Herzfrequenz wird deutlich vermindert. Weitere tierexperimentelle Studien müssen nun klären, inwieweit ein Einsatz als Antihypertonikum in Zukunft möglich sein wird.

5. Zusammenfassung

Mit Hilfe der strömungskonstanten Perfusionstechnik wurden die Einflüsse eines neuentwickelten Piperazin-Derivates, 1-(3,4,5-trimethoxy-phenethyl)-4-(p-fluorphenyl)-piperazin (Kurzbenennung V82), auf die präkapillären Widerstandsgefäße an der Extremität der narkotisierten Ratte untersucht. Darüber hinaus studierten wir die Wirkungen von V82 und von weiteren vier Piperazin-Derivaten auf Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung der Versuchstiere. Zum Nachweis beispielsweise α -adrenolytischer bzw. antiserotonin-erger Eigenschaften von V82 wurde der Einfluß von V82 auf die Effekte der entsprechenden Substanzen beobachtet. Zum Vergleich wurde der nicht-selektive α -Blocker Phentolamin herangezogen.

V82 (und in geringerem Maß auch die restlichen Piperazin-Derivate) verminderte in Dosen $< 50 \mu\text{g} / \text{kg}$ die Herzfrequenz, rief einen kurz anhaltenden starken Blutdruckabfall hervor und verstärkte die Atmung der Versuchstiere. Der Blutdruck fiel bei steigenden Dosen bis auf etwa 60 % des Ausgangswertes, ein weiterer Abfall war auch durch sehr hohe Dosen bis $5 \text{ mg} / \text{kg}$ nicht zu erzielen.

An der Extremität dilatierte V82 die Arteriolen bei i.a. Perfusion lange anhaltend.

Die Noradrenalin-induzierte Konstriktion der Arteriolen ließ sich durch vorher appliziertes V82 ebenso wie die durch Adrenalin, Dopamin bzw. Serotonin induzierte Arteriolentonisierung hemmen, nie aber vollständig. Bei Serotonin entsprach die Hemmung derjenigen nach Phentolamin, das heißt, V82 war nicht in der Lage, die Serotonin-induzierte Arteriolenkonstriktion nach der Applikation von Phentolamin noch weiter zu verringern. Die Effekte von i.a. appliziertem Histamin und Vasopressin blieben nach Gabe von V82 unverändert.

Wurden mehr als 100 bis $200 \mu\text{g}$ V82 / kg i.v. injiziert, konnte Noradrenalin den Blutdruck nicht mehr bis zum Ausgangswert zu Versuchsbeginn steigern, ein relativer Anstieg war auch nach sehr hohen Dosen V82 allerdings immer vorhanden. Während sich Adrenalin ähnlich verhielt, war bei Serotonin ebenso wie bei Histamin und Vasopressin eine Beeinflussung der Effekte bei i.v. Injektion nicht zu beobachten.

Wir sehen den durch V82 hervorgerufenen lang anhaltenden Blutdruckabfall und die deutliche Verminderung des peripheren Widerstandes als dessen Haupteffekte an. Das Fehlen einer Reflextachykardie und die Dauer der Blutdrucksenkung weisen möglicherweise auf eine Mitbeteiligung zentraler Strukturen hin. Soweit unsere Versuchsanordnung eine Beurteilung erlaubt, besitzt V82 an der Ratte starke α_1 -adrenolytische, eventuell auch α_2 -intrinsische Aktivität.

LITERATUR

- Abrams, S., P. Turner:
The role of α -adrenoceptor blockade in the treatment of hypertension.
J. Clin. Hosp. Pharm. 8, 175 - 181 (1983)
- Alquist, R.P.:
A study of adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153, 586-600 (1948)
- Archibald, J.L.:
Indoramin. In:
Pharmacology of antihypertensive drugs; pp. 161-177
New York, 1980
- Berthelsen, S., W.A. Pettinger:
Are there two types of α -adrenergic receptors?
Clin. Pharm. Ther. 21, 586-606 (1971)
- Berthelsen, S., W.A. Pettinger:
A functional basis for classification of α -adrenergic receptors.
Life Sci. 21, 595-606 (1977)
- Boissier, J.R.:
Tentative de pharmacologie provisionnelle dans le domaine de neuroleptiques:
Actions sedative centrale and adrenolytique
de la N-(dimethoxy-3,4-phenetyl)-N-(chloro-2-phenyl)-piperazine.
Arch. int. Pharmacodyn. 133, 29-32 (1961)
- Bolli, P., F.R. Bühler:
Therapie der hypertensiven Herzkrankheit: Vasodilatoren.
Rev. Ther. 41, 150-155 (1984)
- Bühler, F.R., P. Bolli:
Beta- und Alpharezeptorenblockade im antihypertensiven Therapieplan.
Rev. Ther. 38, 17-23 (1981)
- Cambridge, D., M.J. Dowey, R. Massingham:
Prazosin, a selective antagonist of postsynaptic α -adrenoceptors.
Brit. J. Pharmacol. 59, 514-515 (1977)
- Crysant, S., B. Johnson, M. McPherson:
Antihypertensive effectiveness of terazosin:
a new long-acting alpha-adrenergic inhibitor.
Clin. Cardiol. 8, 486-489 (1985)
- Curro, F.A., S. Greenberg, P.M. Van Houtte:
Interaction between alpha adrenergic and serotoninergic activation
of canine saphenous veins.
J. Pharmacol. exp. Ther. 207, 936-949 (1979)
- Dale, H.H.:
On some physiological actions of ergot.
J. Physiol. 34, 163-206 (1906)

Delius, W.:

Vasodilatoren bei Hypertonie und Herzinsuffizienz.
Arzneimitteltherapie 2, 78-85 (1984)

De Mey, J.G., P.M. Vanhoutte:

Uneven distribution of postjunctional α_1 - and α_2 -like adrenoceptors
in the canine arterial and venous smooth muscle.
Circ.Res. 48, 875-884 (1981)

Diem, C., J.Moerchel, G.Schettler:

Arterielle Durchblutung unter Antihypertensiva.
Hippocrates-Verlag, Stuttgart, 1985

Felix, W.:

Frequenzmessung mit Thermistoren.
Arch.exp.Path:Pharm. 246, 484-485 (1964)

Felix, W., J.Greif:

Effects of dihydroergotamine (DHE), phentolamine, phenoxybenzamine and prazosin
on resistance and capacitance vessels in the hindleg of the cat.
In: Les alpha-bloquants; pharmacologie expérimentale et clinique.
Sympos.internat. Paris (Sept. 1979); pp. 136-140.
Masson, Paris, New York, Barcelona, Milano, Mexico, Rio de Janeiro, 1981

Fiegel, P.:

Arzneimitteltherapie heute, Bd. 15: Spektrum Antihypertensiva.
Aesopus Verlag, Zug, 1984

Graham, R.:

Selective α_1 -adrenergic antagonists:
therapeutically relevant antihypertensive agents.
Am.J.Cardiol. 53, 16-20 (1984)

Greenway, C.V.:

Effects of
sodium nitroprusside, isosorbide, dinitrate, isoproterenol, phentolamin and prazosin
on hepatic venous responses to sympathetic nerve stimulation in the cat.
J.Pharm.exp.Ther. 209, 56-61 (1979)

Hoffmann, B., R.Lefkowitz:

Alpha-adrenergic receptor subtypes.
New Engl. J. Med. 25, 1390-1396 (1980)

Hayduk, K.:

Postsynaptische α -Rezeptorenblockade.
Nieren- und Hochdruckkrankh. 15, 23-28 (1986)

Jie, K., P.Brummelen, P.Vermey:

Identification of vascular postsynaptic α_1 - and α_2 -adrenoceptors in man.
Circ.Res. 54, 447-452 (1984)

Kendall, M.J., S.R.Smith:

Adrenergic blocking agents.
J.clin.hosp.Pharm. 8, 155-173 (1983)

Kobinger, W.:

New concepts on α -adrenoceptors in pharmacology.
J.Pharmacol. 15, 5-22 (1984)

Langer, S.Z.:

Presynaptic regulation of catecholamine release.

Biochem.Pharmacol. 23, 1793-1800 (1974)

Lavin, T., B.Hoffmann, R.Lefkowitz:

Determinatoin of subtype selectivity of alpha-adrenergic antagonists.

Mol.Pharmacol. 20, 28-34 (1981)

Louis, W., R.Summers, M.Dynon, B.Jarrot:

New developments in α -adrenoceptor drugs for the treatment of hypertension.

J. cardiovasc.Pharmacol. 4, 168-171 (1982)

Majewski, H., K.Starke:

Effects of α_1 - and α_2 -adrenoceptor blocking drugs on noradrenaline release in anesthetized rabbits.

J. cardiovasc.Pharmacol. 5, 703-711 (1983)

Marwood, J.F., G.S.Stokes:

Vascular smooth muscle serotonin and α -adrenergic receptors.

Clin.exp.Pharmacol. 10, 265-267 (1983)

Middeke, H., M.Kochen:

Medikamentöse Hochdrucktherapie mit peripheren Alpha-Rezeptorenblockern.

Int.Welt 5, 123-129 (1983)

Quiring, K., D.Palm:

Arzneimittel mit Wirkungen an α -Adrenozeptoren.

Dtsch.Apoth.-Ztg. 125, 1417-1426 (1985)

Rehse, K., D.Fredrich, W.Kehr:

Neuropsychotrope Aktivität dopaminanaloger Piperidin- und Piperazinderivate.

Arch.Pharm. (Weinheim) 312, 670-681 (1979)

Stokes, G., J.Marwood:

Review of the use of α -adrenoceptor antagonists in hypertension.

Meth.Find.exp.clin.Pharmacol. 6, 197-204 (1984)

Stumpe, K.O.:

Selektive Alpha₁-Rezeptoren-Blockade.

In: Alpha₁-Blockade.

Fortschr.Med. 104, 59-61 (1986)

Stumpe, K., R.Kolloch, A.Overlack:

Antihypertensive Therapie

mit einer fixen α_1 -Rezeptorenblocker-Diuretikum-Kombination.

Münch.med.Wschr. 126, 319-322 (1984)

Van Zwieten, P.A., P.B.Timmermans:

Role of alpha adrenoceptors in hypertension

and the antihypertensive drug treatment.

Am.J.Med. 10, 17-25 (1984)

Van Zwieten, P.A., P.B.Timmermans:

Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der α -adrenergen Rezeptoren. I und II.

Inn.Med. 10, 153-160 und 195-198 (1983)

Wylie, D.W.:

Structure-activity relationship
of 1-(3-inolyl)alkyl-4-aryl-piperazine:
a new series of tranquilizers.

J. med. pharm. Chem. 5, 932-935 (1962)

Zou Gang, Tu Zengkong, Lu Rongta, Jiang Xiujuan:

Neuropharmacological actions of some N-phenyl piperazine derivatives.

Acta pharmac. Sin. 16, 1-8 (1981)

Lebenslauf

Am 16.12.1959 wurde ich als zweites Kind des Konrektors Josef Anleitner und seiner Ehefrau Oberlehrerin Elisabeth Anleitner in Degernbach geboren. Zusammen mit meiner Schwester wuchs ich in Degernbach, Landkreis Straubing-Bogen, auf.

Von 1966 bis 1970 besuchte ich die Grundschule in Degernbach, anschließend von 1970 bis 1979 das Veit-Höser-Gymnasium Bogen.

Von 1979 bis 1985 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Zahnheilkunde.

Von März 1985 bis Juni 1986 leistete ich meinen Grundwehrdienst als wehrpflichtiger Sanitätsoffizier ab.

Seit Juni 1986 bin ich als Assistenz Zahnarzt bei Dr. Maderer, Regen, tätig.

An dieser Stelle danke ich von ganzem Herzen Herrn Prof. Dr. Wolfgang Felix für die überaus verständnisvolle Betreuung der vorliegenden Dissertation, für die ständige Bereitschaft, bei Schwierigkeiten zu beraten, und für die Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ferner danke ich besonders Fräulein Schubert für die Hilfestellung bei der Durchführung der Versuche sowie Frau Steigerwald und Fräulein Dr. Schneider für ihre Unterstützung.

Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. Gras-Racić für das Schreiben der druckreifen Ausführung der Promotionsarbeit, aber auch allen ungenannten Personen, die in irgendeiner Form zum Abschluß der Arbeit beigetragen haben.

1. Einleitung	1
2. Methodik	5
2.1. Präparation	5
2.2. Versuchsanordnung	6
2.3. Perfusionsdruck und andere Meßgrößen	8
2.3.1 Arterieller Perfusionsdruck	8
2.3.2 Mittlerer Blutdruck und Pulsfrequenz	9
2.3.3 Atmung	9
2.4. Versuchsablauf	9
2.5. Verwendete Pharmaka	10
2.6. Auswertung und statistische Sicherung	11
3. Ergebnisse	12
3.1. Vergleich der blutdrucksenkenden Wirkung der Piperazin-Derivate V80, V81, V83 und V84 bei i.v. Injektion	12
3.1.1 V80	14
3.1.2 V81	14
3.1.3 V83	16
3.1.4 V84	16
3.2. Lokale und systemische Wirkungen von V82 bei i.v. und bei i.a. Applikation	18
3.2.1 I.v. Injektion	18
3.2.2 I.a. Infusion	24
3.3. Einfluß des i.a. infundierten V82 auf die Wirkung i.a. infundierter bzw. i.v. injizierter vasoaktiver Substanzen	28
3.3.1 Noradrenalin	28
3.3.2 Adrenalin	32
3.3.3 Dopamin	37
3.3.4 Serotonin	38
3.3.5 Histamin	42
3.3.6 Vasopressin	43
3.3.7 Isoprenalin	44
3.4. Einfluß des i.v. injizierten V82 auf die Wirkung von i.v. injiziertem NA	44
4. Diskussion	48
4.1. Blockade postsynaptischer peripherer α -Adrenoceptoren durch V82	50
4.2. Beeinflussung der präsynaptischen α_2 -Receptoren durch V82	53
4.3. Serotonin-antagonistische Wirkung von V82	55
4.4. Zentrale Wirkung von V82	56
5. Zusammenfassung	59
Literatur	61

